

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE FISICA
DEPARTAMENTO DE FISICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISICA

ESLAINE SANTOS E SANTOS

**APLICAÇÃO DO CONCEITO DE REDES ESTÁTICAS
AGREGADAS NO ESTUDO DE SINAIS DE DISPAROS
CEREBRAIS.**

Salvador

2015

Eslaine Santos e Santos

**Aplicação do conceito de redes estáticas agregadas no estudo de
sinais de disparos cerebrais.**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física, da Universidade Federal da Bahia, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Física.

Área de concentração: Física Estatística.

ORIENTADOR: Dr. Roberto Fernandes Silva Andrade

COORIENTADOR: Dr. José Garcia Vivas Miranda

Salvador

2015

À minha querida mãe que está ao meu lado em todos os momentos, à minha família e amigos, pois sem eles eu não seria nada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, por estarem sempre ao meu lado nos momentos de alegria e dificuldades.

A Deus por ter me dado forças em todos os meus caminhos.

Agradeço, ao meu orientador Roberto Andrade, pela orientação, por ter me apresentado a esse tema de pesquisa que me apaixonei, pela paciência e pela compreensão em muitos momentos.

Ao meu coorientador José Garcia Vivas por toda ajuda, paciência e motivação. Por ter aguentado meus choros e medos e por ter me apoiado nestes momentos. Por ter me feito me apaixonar mais ainda por essa área e por ter sido mais que um coorientador.

Aos meus colegas do NITRE e do FESC. Em especial a Bruno e Elaine, pois através de Bruno que obtive os dados desse trabalho e foi uma pessoa que tirou várias dúvidas minha que surgia e a Elaine pela ajuda em vários momentos.

Aos meus queridos amigos que estão sempre me apoiando e motivando.

E à CAPES pelo apoio financeiro.

RESUMO

Este trabalho utiliza a abordagem das redes complexas para analisar sinais eletrofisiológicos da atividade cerebral em roedores. Foi utilizado um protocolo para a obtenção de redes funcionais neuronais (RFN) baseadas nas taxas de disparos de neurônios detectadas através de eletrodos cirurgicamente implantados nos cérebros dos roedores. Como o cérebro é um sistema dinâmico, vimos a importância de se estudar o cérebro como uma rede dinâmica que evolui no tempo. Por isso utilizamos o formalismo de Grafos Variantes no Tempo (TVG) para estudarmos a evolução temporal das RFNs. Com o objetivo de sintetizar essa evolução, propomos a utilização da Rede Estática Agregada (REA) como caracterização da dinâmica. A REA representa uma RFN ponderada onde $w(i,j)$, o peso de cada ligação entre os neurônios i e j , é proporcional ao número de vezes em que esta conexão aparece em todo o tempo de evolução do TVG. Por isso temos, como principal objetivo, estudar o padrão de conectividade cerebral dos roedores utilizando a ferramenta REA. Utilizando as REAs avaliamos as mudanças no padrão de conectividades após exposição dos novos estímulos, estudamos a evolução temporal dos neurônios mais conectados das redes e, por fim, verificamos se as redes estudadas apresentam estrutura modular. Os resultados mostraram que os padrões de conectividade no tempo, não apresentam diferenças significativas ao compararmos os índices da REA anterior e posterior à apresentação dos novos estímulos; que existe um conjunto de neurônios que sistematicamente se mantêm com maior conectividade ao longo da evolução das redes; e os resultados da modularidade da rede mostram indícios de que os neurônios de áreas cerebrais diferentes trabalham de forma conjunta e não modular.

Palavras-chave: Redes Complexas. Rede Funcional Cerebral. TVG. REA.

ABSTRACT

This work uses the approach of complex networks to analyze electrophysiological signals from the brain activity in rodents. A protocol for obtaining functional neural network (RFN) was used based on the detected rate of firing neurons through electrodes surgically implanted into the brains of rodents. How the brain is a dynamic system, we saw the importance of studying the brain as a dynamic network that evolves over time. So we use the formalism of Time-varying graphs (TVG) to study the evolution of RFNs. In order to synthesize this evolution, we propose the use of Aggregate Static Network as a characterization of the dynamics. The REA is a weighted RFN where $w(i,j)$, the weight of each connection between neurons i and j is proportional to the number of times that this connection appears around the time of evolution of the TVG. So we have as main objective to study the pattern of brain connectivity of rodents using the tool of Aggregated Static Network. Using the REAs evaluate changes in the connectivity pattern after exposure of new stimuli, we studied the evolution of the neurons more connected of the networks and, finally, verify that the studied networks have modular structure. The results showed that the patterns of connectivity in time, do not differ significantly the indices of the previous REA and after the presentation of new stimuli; that there are a set of neurons that consistently remain with greater connectivity throughout the evolution of networks; and the results of network modularity show evidence that neurons in different brain areas work jointly and not modular.

Keywords: Complex networks. Functional brain networks. TVG. REA.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1: Exemplo de um grafo G.....	15
Figura 2.2: Multigrafo. Fonte: Figura modificada de RUOHONEN (2013).....	15
Figura 2.3: Grafo direcionado. Fonte: (BOCCALETTI et al., 2006).....	16
Figura 2.4: Exemplos de grafo ponderado. A espessura das conexões é proporcional ao seu peso.	16
Figura 2.5: Matriz de Adjacência do grafo da Figura 2.1. Os valores da matriz de adjacência tem valor 0 ou 1, pois se trata de um grafo simples.	17
Figura 2.6: Cálculo do grau do vértice 1 do grafo G, utilizando sua matriz de adjacência.....	18
Figura 2.7: Grafo ponderado e sua respectiva matriz de adjacência. Como exemplo, temos o cálculo do grau e do grau ponderado do vértice A do grafo ponderado da figura acima. Para o grau temos: $k_A = \sum_{j=1}^N J_{Aj} = 0 + 1 + 1 + 0 + 1 = 3$. E para o grau ponderado temos: $k_A = \sum_{j=1}^N w_{Aj} = 0 + 10 + 1 + 0 + 45 = 56$	20
Figura 2.8: O caminho mínimo entre os vértices A e E é $P = v_A v_B v_D v_E$ e não $P = v_A v_E$ como seria esperado de um grafo simples.	21
Figura 2.9: Matriz de vizinhança com regiões modulares.....	23
Figura 2.10: Figura ilustrativa dos grafos variantes no tempo.	24
Figura 2.11: Essa figura mostra como é a formação da REA. Primeiro são construídos os grafos variantes no tempo e depois soma-se todas as redes para formar uma única rede, onde terá a informação da frequência de ocorrência de cada aresta no tempo.	25
Figura 3.1: As regiões destacadas da figura mostram onde foram implantados os eletrodos. Figura modificada de Ribeiro et. al. (2007).....	30
Figura 3.2: Procedimento adotado no experimento. Primeiro foram medidos os sinais eletrofisiológicos dos ratos antes da Exposição por um período médio de 2 h. Logo após foram introduzidos os novos objetos por um período médio de 20 minutos. E por fim os objetos foram retirados, porém continuou a medição dos sinais por um período médio de 3 h. Fonte: Figura modificada de Ribeiro et. al. (2007).	31
Figura 3.3: Registro do disparo de neurônios como função do tempo. São os dados primários usados no cálculo da taxa de disparo de cada neurônio em um intervalo (bin) de largura b. Fonte: Figura modificada de (SILVA, 2011).	33
Figura 3.4: Gráfico ilustrativo das taxas de disparo ao longo do tempo para cada neurônio estudado. Fonte: Figura modificada de (SILVA, 2011)	34
Figura 3.5: Valores de R-pearson para cada par de neurônios. Fonte:	35
Figura 3.6: Procedimento adotado para a construção do TVG e a REA. Fonte: Figura modificada de (CANÁRIO, 2013).....	37
Figura 3.7: Esquema de obtenção dos índices.....	38
Figura 3.8: NeuroNets. Fonte: (SILVA, 2011).....	39
Figura 3.9: Arquivo com os dados da REA. A coluna <i>source</i> e <i>target</i> representam os vértices que estão conectados e a coluna <i>weight</i> representa o peso de cada conexão. O peso está normalizado.	40
Figura 3.10: Matriz de pesos.	41
Figura 4.1: Os histogramas da frequência relativa dos polos no período PRÉ, EXP e PÓS. Os gráficos do histograma de polos mostra a frequência de polos ao longo de determinado período (PRÉ, EXP, PÓS) para determinado neurônio. As abreviações	

HP, S1 e V1, refere-se ao hipocampo, córtex somatossensorial primário e córtex visual primário (seção 3.1.3).	43
Figura 4.2: Gráfico da correlação entre as frequências relativas de polos entre os três períodos do experimento. Onde o período PRÉ se encontra no eixo x, o período de exposição se encontra no eixo z e o período PÓS se encontra no eixo y.	44
Figura 4.3: Gráfico da correlação entre períodos do rato GE4.....	45
Figura 4.4: Gráfico da correlação entre períodos do rato GE5.....	46
Figura 4.5: Gráfico da correlação entre períodos do rato GE6.....	46
Figura 4.6: Dependência temporal das frequências de polo para os ratos GE4, GE5 e GE6...	52
Figura 4.7: Esquema resumido da eliminação de arestas da rede do rato GE5.....	54
Figura 4.8: Gráficos do mínimo caminho médio em função do peso limiar.	55
Figura 4.9: Matrizes de Vizinhaça para a filtragem da RFN do rato GE4	56
Figura 4.10: Matrizes de Vizinhaça para a filtragem da RFN do rato GE5	57
Figura 4.11: Matrizes de Vizinhaça para a filtragem da RFN do rato GE6.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1: Duração dos períodos de Pré-exposição, exposição e pós-exposição	32
Tabela 3.2: Quantidade de neuronios mapeados para cada área cerebral dos ratos GE4, GE5 e GE6.	33
Tabela 4.1: R-Pearson para o rato GE4.	46
Tabela 4.2: R-Pearson para o rato GE5.	46
Tabela 4.3: R-Pearson para o rato GE6.	47
Tabela 4.4: Teste de Wilcoxon para o grau ponderado para o rato GE4.....	49
Tabela 4.5: Teste de Wilcoxon para o grau ponderado para o rato GE5.....	49
Tabela 4.6: Teste de Wilcoxon para o grau ponderado para o rato GE6.....	50
Tabela 4.7: Teste de Wilcoxon para o histograma de polos para o rato GE4.	50
Tabela 4.8: Teste de Wilcoxon para o histograma de polos para o rato GE5.	50
Tabela 4.9: Teste de Wilcoxon para o histograma de polos para o rato GE6.	50
Tabela 4.10: Pontos aproximados de estabilização das redes.	53

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
2.1	REDES.....	14
2.1.1	Teoria dos Grafos	14
2.2	ÍNDICES DAS REDES	18
2.3	MATRIZ DE VIZINHANÇA	22
2.4	COMUNIDADE E MODULARIDADE	22
2.5	TIME-VARYING GRAPHS (TVG)	24
2.5.1	Definição de TVG	24
2.6	REDE ESTATICA AGREGADA (REA)	25
2.6.1	Definição de REA	25
2.7	REDES FUNCIONAIS CEREBRAIS.....	26
2.7.1	Definição de RFC.....	26
2.7.2	Trabalhos anteriores com Redes Funcionais Cerebrais	26
3	METODOLOGIA.....	29
3.1	DESCRIÇÃO DOS EXPERIMENTOS.....	29
3.1.1	Implante dos eletrodos e aquisição dos dados.....	29
3.1.2	Experiência.....	30
3.1.3	Áreas Estudadas	32
3.2	CONSTRUÇÃO DAS REDES	32
3.2.1	Cálculo dos Índices	38
4	RESULTADOS	42
4.1	CORRELAÇÃO DOS POLOS	42
4.2	TESTE ESTATÍSTICO PAREADO WILCOXON.....	48
4.3	DEPENDÊNCIA TEMPORAL DA FREQUÊNCIA NORMALIZADA DE POLOS.	51
4.4	MATRIZES DE VIZINHANÇA	53
5	CONCLUSÃO.....	60
6	REFERÊNCIAS	61

1 Introdução

Os sistemas biológicos normalmente exibem características típicas de sistemas complexos, pois esses sistemas possuem uma das principais características de um sistema complexo que é a propriedade emergente (OLBRICH; ACHERMANN; WENNEKERS, 2011). Existem vários trabalhos que tentam definir o que é um sistema complexo. Mas de maneira geral, pode-se caracterizar um sistema complexo como um sistema com um grande número de elementos que interagem uns com os outros e com o seu ambiente. A interação entre elementos pode ocorrer somente com vizinho mais próximo ou com os distantes. A característica comum de todos os sistemas complexos é que eles exibem organização sem qualquer princípio organizador externo (AMARAL; OTTINO, 2004). Devido ao comportamento não linear desses sistemas, que é outra propriedade desses sistemas, o comportamento dos mesmos, considerando apenas as somas de suas partes, é bem distinto do comportamento global do sistema. Então temos que o entendimento das suas partes individuais não é suficiente para entender o comportamento do conjunto e isso é o que chamamos de propriedade emergente. Por isso, as propriedades desses sistemas se tornam mais nítidas quando é estudado seu comportamento coletivo, não podendo, assim, ser estudado pelo paradigma reducionista (BOCCARA, 2010; METZ et al., 2007; OLBRICH; ACHERMANN; WENNEKERS, 2011). Por possuir essas características, o cérebro também é considerado um sistema complexo, pois ao estudarmos suas partes (neurônios, regiões cerebrais) individualmente não é possível compreender o cérebro como um todo. Então para entender o comportamento de um sistema complexo, como o caso do cérebro, nós não devemos entender somente o comportamento de suas partes, mas entender como essas partes agem em conjunto para formar o comportamento do todo (BAR-YAM, 1997).

Por esta razão há grande investimento no estudo da relação entre diferentes partes de sistemas neuronais. Uma ferramenta importante para o estudo dessas relações é o formalismo das redes complexas. Uma rede é representada matematicamente pela teoria dos grafos, que é um modelo matemático que é utilizado pelas redes complexas para descrever alguns sistemas físicos assim como o próprio cérebro, sendo que um grafo é composto por um conjunto de vértices (ou nós) e que são conectados por um conjunto de arestas. As redes complexas são redes que apresentam estruturas topológicas não triviais (METZ et al., 2007). Esse

formalismo é importante para a descrição, análise e compreensão dos sistemas complexos (AMARAL; OTTINO, 2004) e servem para modelar vários tipos de sistemas. Como exemplo, temos a rede de roteadores, as redes sociais, a internet e o cérebro. Neste caso, temos que os vértices são os neurônios ou as diferentes áreas cerebrais e as arestas podem representar as sinapses entre esses diferentes neurônios, ligações anatômicas ou as correlações e causalidades de sua atividade (ALBERT; BARABASI, 2002; NICOSIA et al., 2011, 2013).

Utilizando o formalismo das redes complexas foi possível estudar essas relações correlacionando as diferentes áreas do cérebro na sua estrutura anatômica (redes cerebrais estruturais) ou através de correlações dinâmicas, ou seja, é verificado como diferentes neurônios, ou as diferentes áreas cerebrais, estão funcionalmente de forma correlacionada a partir da sua atividade neurofisiológica na execução de uma determinada tarefa (BULLMORE et al., 2009; OLBRICH; ACHERMANN; WENNEKERS, 2011). As redes obtidas desta maneira são chamadas de Redes Funcionais Cerebrais (RFC).

Neste trabalho, construímos as redes funcionais cerebrais utilizando as séries temporais dos disparos de um conjunto de neurônios dos cérebros de roedores. A atividade desses neurônios pôde ser registrada por eletrodos que foram implantados permanentemente no cérebro desses roedores. Neste experimento os roedores foram expostos a objetos novos e foram medidos os disparos cerebrais durante três períodos denominados de pré-exposição, exposição e pós-exposição aos novos objetos. Para construir essas redes consideramos como vértices os neurônios de cada roedor e as arestas representam o quão correlacionado estão os diferentes neurônios. O nível de correlação entre esses neurônios foi estimado utilizando o índice de correlação de Pearson.

Muitos estudos clássicos na teoria de redes complexas são baseados na análise e caracterização dos padrões de natureza estática dessas redes. Porém, o cérebro é um sistema dinâmico, no qual o tráfego entre regiões, durante alguma atividade ou mesmo em repouso, cria e remodela continuamente redes funcionais complexas (EGUÍLUZ et al., 2005). Pensando nisso alguns trabalhos identificaram a necessidade de estudar essa dinâmica e para isso utilizaram o formalismo dos *Time-varying Graphs* (TVG ou grafos variantes no tempo em português). Os grafos variantes no tempo são um modelo natural para sistemas em que a relação entre seus elementos são intrinsicamente dinâmica e flutuam no tempo, onde suas conexões aparecem e desaparecem em pontos específicos no tempo e são muitas vezes recorrentes (NICOSIA et al., 2011). Por isso que o TVG é um bom modelo para descrever o

cérebro e sua dinâmica. Através do TVG foi possível, neste trabalho, fazer o acompanhamento da dinâmica cerebral montando uma rede para cada instante de tempo. Temos como exemplo o trabalho de (SILVA, 2011) que utilizou a abordagem das redes complexas para analisar sinais eletrofisiológicos da atividade cerebral em ratos, utilizando o formalismo de Grafos Variantes no Tempo.

A abordagem metodológica deste trabalho consiste na utilização do método TVG, proposto por Silva et al. (2011), para a obtenção das Redes Estáticas Agregadas (REA) (NICOSIA et al., 2013; ROSÁRIO et al., 2015). A REA é representada por um grafo ponderado construído a partir da soma no tempo das redes do TVG. A partir desta abordagem é possível estudar a dinâmica de alterações da topologia da rede para diferentes padrões de comportamento dos roedores.

O principal objetivo deste trabalho é usar o formalismo de REA para avaliar como se altera o padrão de conectividade cerebral de roedores ao serem expostos a novos estímulos táteis. Para cumprir com esse objetivo, calculamos as RFCs para cada instante de tempo em que foram registrados os disparos, construímos o TVG e posteriormente colapsamos esse conjunto de redes em uma REA, a partir da qual foram feitas as análises que se encontram neste trabalho. Embora a REA seja uma única rede, ela traz informações sobre a evolução temporal da atividade cerebral, pois contém parte das informações do TVG.

A partir desta metodologia esperamos responder aos seguintes questionamentos: 1. A exposição de novos estímulos altera o padrão dinâmico de conectividade cerebral? 2. Como evolui a importância de cada neurônio no padrão de conectividade cerebral? 3. Qual modelo topológico melhor se enquadra no funcionamento dessas redes, modular ou disperso?

Verificamos a alteração do padrão de conectividade cerebral ao fazer a comparação da REA de diferentes períodos do experimento (pré-exposição, exposição e pós-exposição aos objetos) utilizando alguns índices desta rede como os polos e o grau ponderado. Em princípio, três tipos de comportamento possíveis poderiam ser esperados ao se comparar as redes dos diferentes períodos do experimento. O primeiro deles é que o padrão de conectividade só seria alterado durante o período de exposição, simplesmente por causa da presença de objetos. Contudo, após estes terem sido retirados, a atividade cerebral voltaria ao estado anterior à exposição. O segundo é que o padrão de conectividade se alteraria durante a exposição, e esse padrão se manteria durante o período pós-exposição. Isto porque o padrão mudaria por causa

da exposição, sendo que essa mudança seria permanente. Finalmente, a terceira possibilidade é que o padrão não mudaria para nenhum período do experimento.

Foram feitas comparações também para 4 períodos do experimento. Neste caso dividimos ou o período Pré-exposição ou o período pós-exposição em dois grupos com o mesmo tamanho, chamados de PRÉ-1 e PRÉ-2 ou PÓS-1 e PÓS-2. Nossa hipótese é que não haverá diferença significativa entre os períodos PRÉ-1 e PRÉ-2 ou entre os períodos PÓS-1 e PÓS-2, mas que haverá diferenças significativas entre os períodos PRÉ e PÓS, devido à exposição dos objetos.

Para verificar se a topologia da rede é modular ou dispersa fizemos uma série de procedimentos que serão detalhadas nas seções 3.2.1.3 e 4.4, mas a nossa principal hipótese quanto ao comportamento dos vértices dessa rede é que os vértices que representam os neurônios de uma mesma região cerebral se agrupem em módulos. Isto corresponderia ao fato que os neurônios das regiões cerebrais com a mesma funcionalidade devem ter mais correlações entre si do que os neurônios de diferentes regiões do cérebro.

Esta dissertação está organizada da seguinte forma: na Seção 2 apresentamos a fundamentação teórica, que permite ao leitor ser familiarizado com os conceitos de redes e teoria dos grafos. Na Seção 3, descrevemos a metodologia, onde apresentamos o procedimento experimental para aquisição dos dados e como foi o processo para a construção das redes e das REA's. Na Seção 4, apresentamos os nossos resultados e nas Seções 5 e 6 trazemos as conclusões do nosso trabalho.

2 Fundamentação Teórica

2.1 Redes

Para fazer a análise da conectividade dos neurônios dos cérebros de roedores fizemos uso do formalismo das redes complexas. Então neste capítulo iremos apresentar alguns conceitos que serão necessários para entender o objetivo deste trabalho. Para isso, iremos apresentar algumas definições e conceitos da teoria dos grafos, que é o modelo matemático utilizado na formalização das redes complexas.

Além de discutir sobre alguns índices (ou medidas) das redes, também será apresentado o conceito de Grafos Variantes no Tempo (TVG) e Redes Estáticas Agregadas (REA).

2.1.1 Teoria dos Grafos

2.1.1.1 Definição de grafos

Um grafo é uma representação matemática de uma rede (STRAATEN; STAM, 2013) e é definido matematicamente como um conjunto de vértices unidos por arestas (NEWMAN, 2010). De maneira formal um grafo é um conjunto de pares ordenados $G = (V, E)$, onde $V = \{v_1, v_2, \dots, v_k\}$ é um conjunto cujo elementos são os vértices (ou nós) do grafo G e $E = \{e_1, e_2, \dots, e_k\}$ é um conjunto de arestas formado por pares ordenados $e_k = (v_i, v_j)$ dos elementos do conjunto V que representa as arestas. A forma usual de se montar um grafo é desenhando um ponto para cada vértice e juntar dois desses pontos por uma linha se os vértices correspondentes formam uma aresta (DIESTEL, 2006; RUOHONEN, 2013).

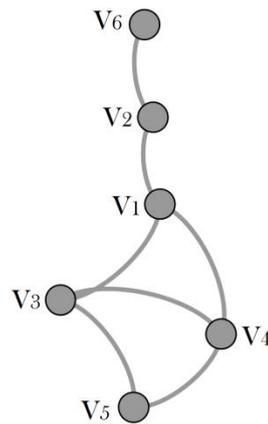


Figura 2.1:Exemplo de um grafo G.

No exemplo da Figura 2.1, temos um grafo $G = (V, E)$ que pode ser representado por um conjunto de 6 vértices dado por $V = \{v_1, v_2, \dots, v_6\}$ e um conjunto de 7 arestas dado por $E = \{(v_1, v_2), (v_2, v_6), (v_1, v_3), (v_1, v_4), (v_3, v_4), (v_3, v_5), (v_4, v_5)\}$ (RUOHONEN, 2013). Temos que quando existe mais de uma aresta entre um par de vértices, nos referimos a essa aresta como *multiaresta* e passamos a chamar um grafo que possui multiarestas de *multigrafos* (NEWMAN, 2010).

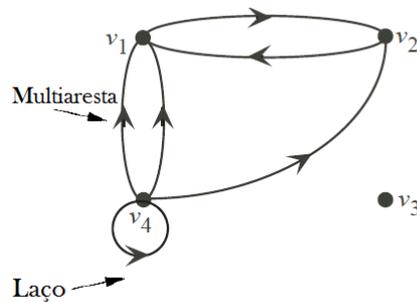


Figura 2.2: Multigrafo. Fonte: Figura modificada de RUOHONEN (2013)

Um *grafo direcionado* ou *dígrafo* é um grafo onde suas arestas possuem uma orientação e temos que cada aresta é um par ordenado de vértices diferentes (Figura 2.3) (FIGUEIREDO; SZWARCFITER, 1999).

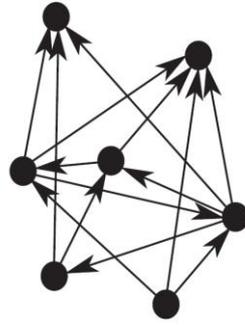


Figura 2.3: Grafo direcionado. Fonte: (BOCCALETTI et al., 2006)

Todas as propriedades dos grafos apresentadas a seguir serão sempre definidas levando em conta os grafos não-direcionados.

Os grafos ponderados $G = (V, E, P)$ são grafos que apresentam além de um conjunto de vértices V e arestas E , um conjunto suplementar P , que representam os pesos das arestas (BOCCALETTI et al., 2006). Em resumo, os grafos ponderados são grafos onde são atribuídos pesos a suas arestas (Figura 2.4).

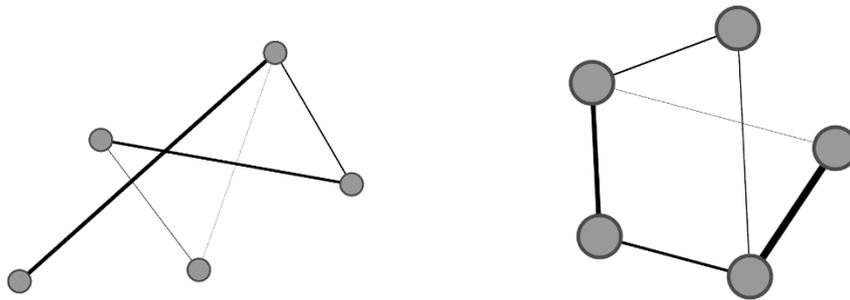


Figura 2.4: Exemplos de grafo ponderado. A espessura das conexões é proporcional ao seu peso.

2.1.1.2 Ordem, incidência e adjacência.

Um vértice v é *incidente* a uma aresta e se $v \in e$. De maneira formal, sendo $e_k = (v_i, v_j)$, dizemos que v_i e v_j são incidentes a e_k , pois v_i e $v_j \in e_k$. Dois vértices são *adjacentes* se eles são incidentes a mesma aresta, ou seja, se eles estão conectados a uma mesma aresta. Na Figura 2.1, v_1 e v_2 são vértices adjacentes, pois estão conectados por uma aresta. E duas arestas são adjacentes se elas compartilham um mesmo vértice.

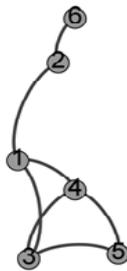
A *ordem* n de um grafo G é determinada pelo seu número de vértices. O *tamanho* do grafo é determinado pelo seu número de arestas (BESSA et al., 2010; DIESTEL, 2006).

2.1.1.3 Matriz de Adjacência

A matriz de adjacência de um grafo G é uma matriz $n \times n$, onde n é o número de vértices em G . Essa matriz traz a informação de todas as relações de adjacências do grafo, sendo que cada elemento a_{ij} terá valor 1 se existe uma aresta entre o vértice entre i e j . A matriz de adjacência $A_{ij} = (a_{ij})_{n \times n}$ de G é definida da seguinte forma:

$$a_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se existe uma arestas entre } i \text{ e } j \\ 0, & \text{se não existe aresta} \end{cases} \quad 2.1$$

A Figura 2.5 mostra como é montada uma matriz de adjacência:



Matriz de Adjacência						
V	1	2	3	4	5	6
1	0	1	1	1	0	0
2	1	0	0	0	0	1
3	1	0	0	1	1	0
4	1	0	1	0	1	0
5	0	0	1	1	0	0
6	0	1	0	0	0	0

Figura 2.5: Matriz de Adjacência do grafo da Figura 2.1. Os valores da matriz de adjacência tem valor 0 ou 1, pois se trata de um grafo simples.

Para o caso dos grafos ponderados, a matriz de adjacência passa a se chamar matriz de pesos e temos que o valor do elemento w_{ij} dessa matriz representa o peso da aresta que está adjacente a quaisquer dois vértices (BOCCALETTI et al., 2006; COSTA et al., 2007) e terá a seguinte regra:

$$w_{ij} = \text{o peso da arestas entre } i \text{ e } j \quad 2.2$$

A Matriz de adjacência de um multigrafo segue uma regra parecida com a de um grafo ponderado, porém os elementos da matriz de adjacência são definidos pela seguinte regra (NEWMAN, 2010):

$$w_{ij} = \text{número de arestas entre } i \text{ e } j \quad 2.3$$

2.2 Índices das redes

Na seção anterior foram definidos vários conceitos e propriedades referentes aos grafos, e como uma rede é também um grafo, temos que estas definições são também aplicadas às redes.

Existem vários índices (ou medidas) que descrevem uma rede, mas nesta seção iremos nos referir apenas aos índices mais relevantes para esse trabalho.

2.2.1.1 Grau

O grau de um vértice é determinado pelo número de arestas que estão conectados a ele. O grau de um vértice i é representado por k_i e temos que para uma rede não direcionada com um número N de vértices, o grau pode ser escrito em termos da matriz de adjacência (NEWMAN, 2010).

$$k_i = \sum_{j=1}^N a_{ij} \quad 2.4$$

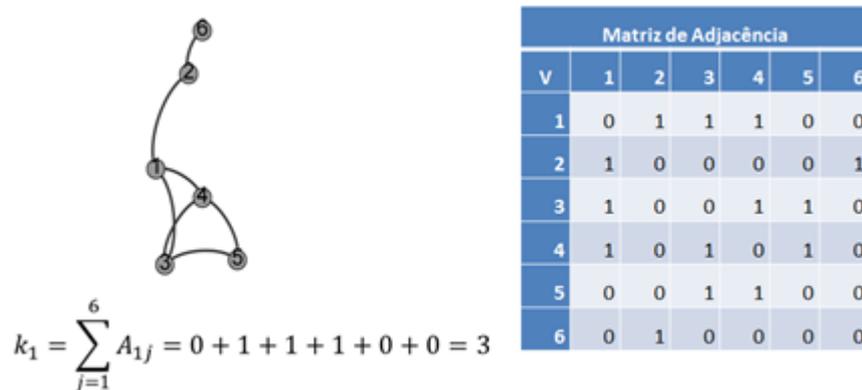


Figura 2.6: Cálculo do grau do vértice 1 do grafo G , utilizando sua matriz de adjacência.

Sendo k_i o grau do vértice i , temos que o grau médio da rede é dado por,

$$\bar{k} = \frac{1}{N} \sum_i^N k_i, \quad 2.5$$

que é simplesmente a média aritmética do grau de todos os vértices na rede (DIESTEL, 2006).

Para uma rede ponderada temos duas medidas envolvidas: o grau e o grau ponderado.

Temos que o grau para uma rede ponderada segue um critério diferente em relação à rede simples, pois não é possível obter o grau utilizando a Equação 2.4. Como foi explicado na Seção 2.1.1.3, os elementos da matriz de adjacência da rede ponderada têm como valor o peso da aresta. Como o grau do vértice nos dá a informação de quantos vértices são adjacentes a ele, seguimos a regra abaixo para obter o grau de cada vértice da rede. Para isso usamos a matriz de adjacência da rede ponderada para obter o grau do vértice.

$$k_i = \sum_{j=1}^N J_{ij}, \quad 2.6$$

sendo que J_{ij} é definido por

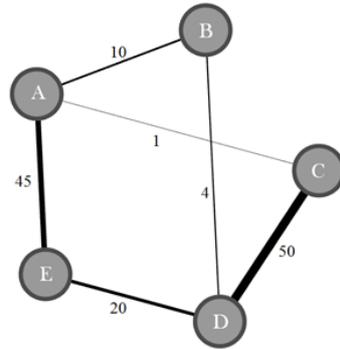
$$J_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{se } w_{ij} > 0 \\ 0, & \text{se } w_{ij} = 0 \end{cases}, \quad 2.7$$

e w_{ij} são os elementos da matriz de adjacência da rede ponderada.

O grau ponderado representa o peso das conexões de um determinado vértice com todos os outros vértices adjacentes a ele. Neste trabalho, temos que o grau ponderado representa quantas vezes um vértice i se conectou com o vértice j ao longo do tempo, pois calculamos o grau ponderado para a REA (Seção 1.5) que traz a informação de todos os vértices que apareceram durante um período de tempo T .

Então o grau ponderado de um vértice pode também ser obtido pela sua respectiva matriz de adjacência pela regra.

$$k_{iT} = \sum_{j=1}^N w_{ijT} \quad 2.8$$



Matriz de Adjacência					
V	A	B	C	D	E
A	0	10	1	0	45
B	10	0	0	4	0
C	1	0	0	50	0
D	0	4	50	0	20
E	45	0	0	20	0

Figura 2.7: Grafo ponderado e sua respectiva matriz de adjacência. Como exemplo, temos o cálculo do grau e do grau ponderado do vértice A do grafo ponderado da figura acima. Para o grau temos: $k_A = \sum_{j=1}^N J_{Aj} = 0 + 1 + 1 + 0 + 1 = 3$. E para o grau ponderado temos: $k_A = \sum_{j=1}^N w_{Aj} = 0 + 10 + 1 + 0 + 45 = 56$

2.2.1.2 Polos

Polos são os nós cujo número de conexões é bem maior que a conexão média de todos os outros nós. Neste trabalho consideramos um vértice i como um polo, quando o seu grau é maior que o grau médio da rede mais dois desvios padrões (CANÁRIO, 2013; ROSÁRIO et al., 2015; SILVA, 2011).

$$k_i \geq \langle k \rangle + 2\sigma \rightarrow v_i \text{ é um polo} \quad 2.9$$

2.2.1.3 Caminho

Um caminho de rede é uma sequência de vértices, onde cada vértice desta sequência está conectado a um ou mais vértices deste caminho por uma aresta da rede (NEWMAN, 2010). Essa sequência de vértices pode ser escrita como $P = v_0 v_1 \dots v_k$ e chamamos P de caminho de v_0 a v_k (DIESTEL, 2006).

O *comprimento* de um caminho é definido pelo seu número de arestas.

O peso de um caminho $P = v_0 v_1 \dots v_k$ é definido como a soma dos pesos de suas arestas.

$$w(P) = \sum_{i=0}^{k-1} w(v_i, v_{i+1}) \quad 2.10$$

2.2.1.4 Distância

De todos os caminhos possíveis entre dois vértices v_i e v_j , a distância d_{ij} ou caminho mínimo de dois vértices é o caminho de menor comprimento entre eles. E o maior caminho mínimo entre quaisquer dois vértices de uma rede é o *diâmetro* da rede (DIESTEL, 2006).

O caminho mínimo tem um papel importante no transporte de informações e na comunicação dentro de uma rede, pois ele fornece o caminho mais eficiente para esse transporte.

Para uma rede ponderada temos que o peso de um caminho P é descrita pela equação 2.10. Sendo assim o caminho mínimo entre dois vértices v_i e v_j em uma rede ponderada é o caminho que possui o menor peso entre todos os caminhos entre v_i e v_j (BARAS; THEODORAKOPOULOS, 2010).

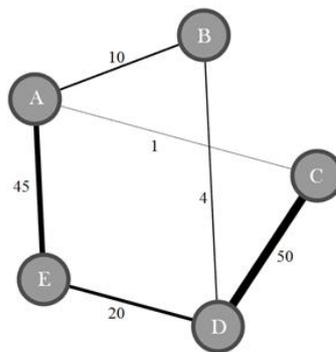


Figura 2.8: O caminho mínimo entre os vértices A e E é $P = v_A v_B v_D v_E$ e não $P = v_A v_E$ como seria esperado de um grafo simples.

2.2.1.5 Caminho Mínimo Médio

O Caminho Mínimo Médio é simplesmente a média aritmética de todos os caminhos mínimos de uma rede.

2.3 Matriz de Vizinhança

Na matriz de adjacência temos que os elementos da matriz representam todas as relações de adjacência da rede, com seus elementos apresentando valor 1 quando os vértices são adjacentes (a distância de vértice adjacentes é $d_{ij} = 1$) e 0 para os vértices não adjacentes. Para poder visualizar a distância de vértices não-adjacentes, recorreremos ao conceito de matriz de adjacência de ordem superior, onde é estendida a ideia de adjacência para os vértices não adjacentes (BESSA et al., 2010).

A matriz de vizinhança é uma matriz onde seus elementos carregam a informação dos caminhos mínimos para quaisquer dois vértices i e j da rede (ANDRADE et al., 2008a, 2008b).

2.4 Comunidade e modularidade

Um módulo ou comunidade de uma rede complexa é um grupo de nós altamente conectados entre si (alta densidade de arestas), mas que apresentam um número menor de conexões para nós fora deste grupo (baixa densidade de arestas entre regiões diferentes) (MEUNIER; LAMBIOTTE; BULLMORE, 2010; NEWMAN, 2003a, 2003b; NEWMAN; GIRVAN, 2004)

O método tradicional para detectar estruturas de comunidade consiste em identificar os pesos de cada par i, j de vértices da rede, adicionando gradativamente as arestas na rede começando com as arestas de maior peso e progredindo para as de menor peso até haver a identificação das comunidades da rede.

No trabalho feito por Girvan e Newman (GIRVAN; NEWMAN, 2001) foi proposto um método de identificação de comunidades que consiste primeiramente na medida do grau de intermediação das arestas da rede. A centralidade de intermediação de um vértice i é definida como o a quantidade total de caminhos mínimos de todos os vértices para quaisquer outros vértices que passam pelo vértice i . Porém a fim de encontrar as arestas que estão menos centralizadas, ou seja, as arestas que se encontram entre as comunidades, foi estendido o conceito de centralidade de intermediação dos vértices para as arestas. Se uma rede possui comunidades ou módulos e essas diferentes comunidades estão conectadas apenas por poucas quantidades de arestas, todos os caminhos mínimos entre diferentes comunidades passarão por essas arestas, então as arestas que estão entre essas comunidades terão um grau de

intermediação alto. O algoritmo proposto para identificação das comunidades consiste em calcular o grau de intermediação de cada aresta da rede, remover a aresta que possui um maior grau de intermediação, recalculando o grau de intermediação de todas as arestas da rede afetada por essa remoção e esse processo é repetido até que a rede esteja dividida em vértices isolados.

Os vértices dentro das comunidades estão muito mais conectados entre si do que os vértices de comunidades diferentes, por isso que o método utilizado neste trabalho para a identificação das comunidades consiste na identificação dos pesos de cada par de vértices i, j e em seguida foram removidas as arestas de menor peso gradativamente até a identificação desses grupos (seção 3.2.1.3, 4.4).

O algoritmo proposto por Girvan e Newman de identificação de estrutura de comunidade apresentou bons resultados para a identificação de comunidades conhecidas, tanto em redes aleatórias geradas artificialmente quanto para redes reais. Porém, em várias situações os algoritmos serão normalmente usados em redes, nas quais as comunidades não são conhecidas. Então eles propõem outro algoritmo para mensurar a qualidade de uma divisão particular da rede. Essa medida foi chamada de *modularidade* (NEWMAN; GIRVAN, 2004).

Para identificar as os módulos em uma rede complexa é necessário renumerar os nós de forma a agrupá-los em uma mesma região da matriz de vizinhança, onde a distância entre dois vértices é pequena como mostra a Figura 2.9.

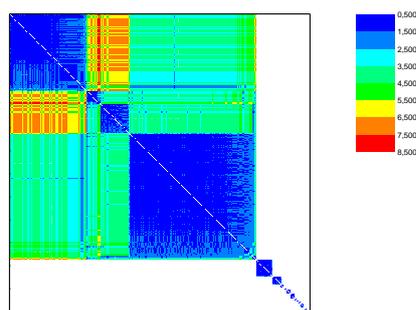


Figura 2.9: Matriz de vizinhança com regiões modulares.

Usando como exemplo a Figura 2.9, temos um código de cores que vai do azul ao vermelho representando a distância entre os nós da rede que varia de 1 a 8 passos. Assim, a

cor azul representa os pares de vértices que tem a distância igual a 1 passo. Um quadrado quase exclusivamente ocupado pela cor azul indica uma região altamente conectada, enquanto que fora desse módulo a distância entre os vértices é maior.

2.5 Time-Varying Graphs (TVG)

2.5.1 Definição de TVG

Time-varying graphs ou Grafos Variantes no tempo, em português, são grafos onde as arestas, nós e pesos podem variar ao longo do tempo, sendo que consideraremos os grafos com nós não variantes e arestas variantes não-ponderadas, ou seja, essas arestas aparecem e desaparecem ao longo do tempo para um número fixo de nós. Os grafos variantes no tempo podem ser descrito como uma sequência ordenada de grafos, isto é, um conjunto ordenado $\{G_1, G_2, \dots, G_M\}$ de M grafos com uma quantidade N de nós, onde cada grafo G_r nesta sequência representa o estado da rede, isto é, a configuração de arestas num determinado tempo t_r , sendo $r = 1, \dots, M$ (NICOSIA et al., 2012; WEHMUTH; ZIVIANI, 2012).

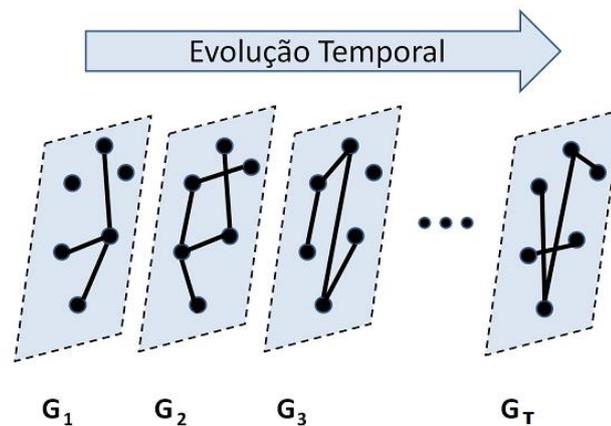


Figura 2.10: Figura ilustrativa dos grafos variantes no tempo.

Casteigts et al. (2011) definem TVG em seu trabalho como um grafo $\mathcal{G} = (V, E, \mathcal{T}, \rho, \zeta)$, onde V são os vértices e E as suas arestas (que representam a relação entre esses vértices) (Seção 2.1.1.1), e os parâmetros \mathcal{T} , ρ e ζ , que descrevem as dinâmicas de sistemas que variam no tempo. As relações entre seus vértices são assumidas para ocorrer ao longo de um período de tempo $\mathcal{T} \subseteq \mathbb{T}$ chamado *tempo de vida* de um sistema. O domínio de tempo \mathbb{T} é geralmente assumido ser \mathbb{N} para um sistema de tempo discreto, ou \mathbb{R}^+ para um sistema de tempo contínuo. $\rho : E \times \mathcal{T} \rightarrow \{0,1\}$, chamada função de presença, indica se uma

dada aresta está disponível em um dado tempo e $\zeta : E \times \mathcal{T} \rightarrow \mathbb{T}$, chamada função de latência, indica um tempo gasto para atravessar uma determinada aresta, a partir de um determinado instante de tempo (sendo que a latência pode variar no tempo).

2.6 Rede Estática Agregada (REA)

2.6.1 Definição de REA

A REA é definida como a rede resultante da união de todas as redes obtidas no TVG. A REA é uma rede de multiaresta formada pela inclusão de todas as arestas em todas as redes do TVG. Ela contém a informação da quantidade de vezes que aquela aresta foi ativada ao longo de todo o tempo. Seja então a sequência ordenada $\{G_1, G_2, \dots, G_M\}$ de grafos variantes no tempo e $\{A_1, A_2, \dots, A_M\}$ o correspondente conjunto de matrizes de adjacência de cada grafo variante no tempo (ROSÁRIO et al., 2015). Assim a REA é matematicamente representada pela matriz

$$A_c = \sum_{t_r=1}^M A_r \quad 2.11$$

A equação 2.11 deixa claro que a REA representa a soma de todas as redes do TVG e forma-se assim uma rede ponderada que representa a quantidade de vezes que o conjunto de arestas da rede foi ativado ao longo de todo o tempo de vida.

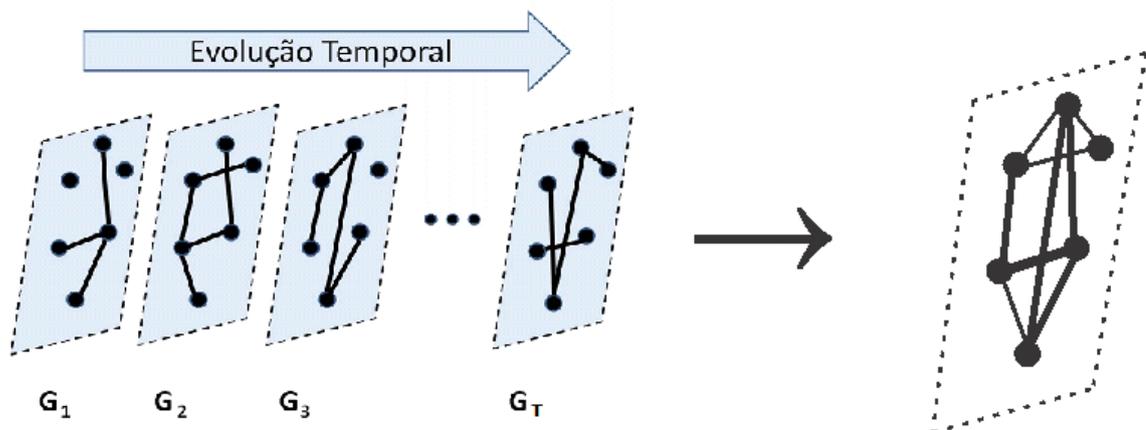


Figura 2.11: Essa figura mostra como é a formação da REA. Primeiro são construídos os grafos variantes no tempo e depois soma-se todas as redes para formar uma única rede, onde terá a informação da frequência de ocorrência de cada aresta no tempo.

2.7 Redes Funcionais Cerebrais

2.7.1 Definição de RFC

Fazendo um paralelo com a teoria dos grafos, temos que as redes cerebrais podem ser descritas como grafos onde seus vértices representam elementos neurais (neurônios e regiões cerebrais) que estão conectados por arestas que podem representar uma conexão física.

Podemos separar as redes de conectividade em dois tipos: estrutural e funcional. A rede de conectividade estrutural pode ser definida como uma rede de conexões anatômicas e a rede de conectividade funcional pode ser definida como uma rede que há uma relação de dependência entre os elementos do sistema que pode ser identificada a partir de registros de atividade cerebral (BULLMORE et al., 2009).

2.7.2 Trabalhos anteriores com Redes Funcionais Cerebrais

As RFCs permitem o estudo do cérebro em várias escalas: Em nível celular, os vértices representam os neurônios e as arestas a correlação entre as atividades das sinapses desses diferentes neurônios. Em maior escala, as diferentes regiões cerebrais representam os vértices e as arestas a correlação entre suas atividades que podem ser medidas através de métodos de neuroimagem como fMRI ou EEG (STRAATEN; STAM, 2013).

Nesta seção daremos ênfase à discussão das redes funcionais neuronais (RFN) que é a forma que é denominada as redes funcionais cerebrais a nível neuronal, que é o foco de estudo deste trabalho.

Alguns trabalhos também deram ênfase no estudo dessas redes, muitos utilizando animais para obter os dados necessários para criação das RFN. Um desses trabalhos foi elaborado por Silva et al.(2012) que utilizaram esse formalismo para analisar sinais eletrofisiológicos da atividade cerebral em roedores. No trabalho de Silva et. Al. (2012) foi adotado um protocolo experimental para medição desses sinais ao submeter esses roedores à exposição de novos objetos (RIBEIRO et al., 2004, 2007). As redes funcionais neuronais obtidas por Silva et al. (2012) consideraram os neurônios como vértices das redes e uma aresta era incluída entre um par desses vértices quando as taxas de disparos desses neurônios estavam correlacionadas. Foi então utilizado o formalismo dos Grafos Variantes do Tempo (Seção 2.5) por se tratar de RFN dependente do tempo, pois foi obtida a correlação entre cada

par de neurônios para cada instante de tempo. No seu trabalho foram obtidas as distribuições estatísticas para vários índices da rede como: o tamanho de maior cluster, a distribuição do número de arestas, do grau médio e do caminho mínimo médio. Os resultados encontrados mostraram que a distribuição dos índices das redes possuía uma distribuição do tipo cauda pesada, independente do estado comportamental do roedor. Os outros resultados também sugerem que as redes neuronais funcionais sofrem rearranjos não triviais estatisticamente ao longo do tempo, delimitando assim uma restrição empírica para os modelos de atividade cerebral.

Outro trabalho na área de redes funcionais elaborado por ShanYu et al. (2008) teve o propósito de investigar as redes funcionais dos neurônios do córtex visual de gatos, usando a análise de correlação para identificar a conectividade funcional do mesmo. Para reconstruir essas redes de interação, foi aplicado o modelo de Ising, com base no princípio da entropia máxima. Foram feitos registros da atividade do córtex visual de gatos anestesiados de até 24 neurônios e assim foi possível a construção das redes. Foi verificado que as redes obtidas tinham propriedade de pequeno mundo com alguns neurônios altamente conectados (YU et al., 2008).

No trabalho de Bonifazi et al. (2009), foi elaborado um método para mapear a conectividade funcional em tempo real, com base na análise de atividade de cálcio de multineurônios com o propósito de construir as redes funcionais do hipocampo de ratos e camundongos. Os resultados mostraram que o desenvolvimento de redes de hipocampo possuía uma topologia livre de escala, e demonstrou a existência de centros funcionais (BONIFAZI et al., 2009).

Por último, apresentamos o trabalho de Stephan et al. (2000). Com o propósito de estabelecer o significado para as redes estruturais do córtex cerebral de primatas, cuja topologia revelava ser de mundo pequeno, Stephan et al. (2000) fizeram análises dos dados da conectividade funcional cerebral dos mesmos. Então, no seu trabalho foi feito um conjunto de medidas neuronográficas da propagação da atividade epileptiforme após aplicações localizadas de estriquina no córtex de macacos. As redes encontradas mostraram que a rede funcional do cortex não era homogênea, mas apresetavam alguns módulos. Os conjuntos sugeriam uma principal divisão do córtex em sistemas visual, somatomotora e órbito-temporo-insulares, enquanto áreas motoras e somatossensorial estavam interligados. Estes resultados mostraram ser compatíveis com as análises de dados estruturais do córtex cerebral

desses animais, e é a primeira evidência da topologia de pequeno mundo nas redes funcionais do córtex cerebral dos primatas.

3 Metodologia

A metodologia deste trabalho está dividida em duas seções. A primeira seção descreve o experimento feito com ratos realizado pelo Instituto Internacional de Neurociência de Natal – Edmond e Lily e Safra (IINN-ELS). E a segunda seção descreve a metodologia utilizada para construção das redes.

3.1 Descrição dos experimentos

3.1.1 Implante dos eletrodos e aquisição dos dados

Foram selecionados três ratos da linhagem Long-Evans, nos quais foram submetidos a novos estímulos táteis. Os ratos analisados neste trabalho são identificados como GE4, GE5 e GE6.

Os dados desse trabalho foram obtidos medindo a atividade neuronal de eletrodos que foram implantados cirurgicamente no cérebro de ratos. O procedimento geral para implantação dos eletrodos seguiu os critérios abaixo (RIBEIRO et al., 2004, 2007).

Os ratos foram anestesiados com cetamina e xilazina e foram neles implantados três matrizes multieletrodo de microfios de tungstênio. Parafusos de aço inoxidável e acrílico dental foram usados para fixar o implante. Um parafuso foi soldado a um fio de prata para servir como terreno de gravação. A precisão da colocação do eletrodo durante a cirurgia foi assegurada pela colocação estereotáxica, que é uma forma de cirurgia minimamente evasiva, de microfios, pela gravação e monitoramento da atividade neural durante a cirurgia. As matrizes de multieletrodos consistem em 16 (4×4) ou 32 (2×16) microfios espaçados em $250\mu\text{m}$ (RIBEIRO et al., 2007).

As áreas investigadas foram o hipocampo (HP), o córtex somatossensorial primário (S1) e o córtex visual primário (V1), conforme será detalhado na seção Áreas Estudadas 3.1.3.

Após a recuperação de uma semana da cirurgia, os animais passaram por um processo de adaptação à caixa de gravação durante cinco dias inteiros consecutivos, com ciclo de 12 em 12 h de luz e escuridão alternados, com comida e água à vontade. No dia da experiência, as matrizes foram ligadas aos cabos de gravação sob anestesia com halotano, cerca de 18:30, sob iluminação normal.

Posteriormente os animais foram colocados no interior da câmara de gravação, no escuro, sob iluminação infravermelha. Para evitar os efeitos residuais do halotano, a seleção das formas de potencial de ação começou 60 minutos após a colocação dos animais dentro da caixa de gravação. As gravações começaram geralmente às 21:00hs.

Como os eletrodos medem o potencial de ação de um conjunto de neurônios, os dados passam por um processo de filtragem onde os potenciais de ação são identificados e separados e cada disparo é associado a um só neurônio. Esse procedimento é chamado de *Spike Sorting*. No trabalho de Ribeiro et. al. (2007) pode-se encontrar maiores detalhes de como foi feito o *Spike Sorting* dos potenciais de ação registrados pelos eletrodos.

Logo após a identificação dos potenciais de ação de cada neurônio, esses dados foram utilizados como dados de entrada para o registro dos disparos ao longo do tempo.

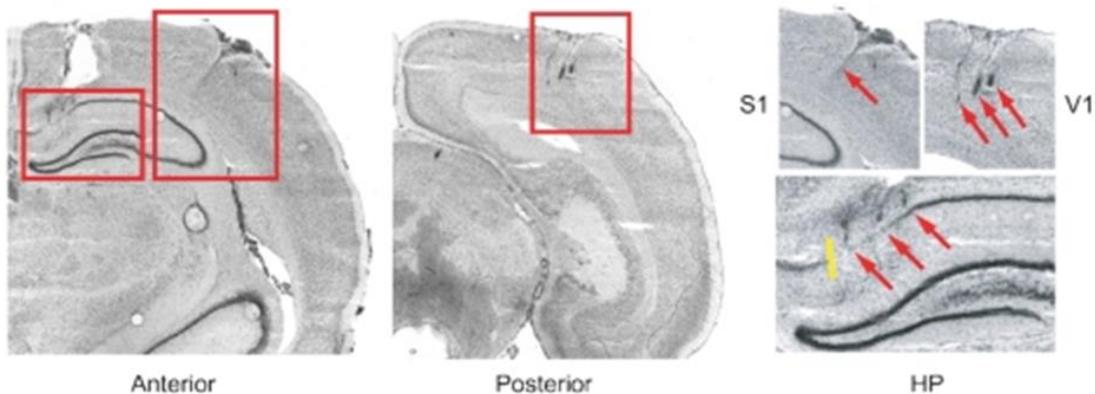


Figura 3.1:As regiões destacadas da figura mostram onde foram implantados os eletrodos. Figura modificada de Ribeiro et. al. (2007).

3.1.2 Experiência

No experimento realizado pelo grupo de Natal, foram gravados os sinais neuronais durante o ciclo de sono e vigília por 48- 98 h. Todas as gravações foram realizadas sob iluminação infravermelha para não haver estimulação no córtex visual primário, pois as medidas feitas nesta área foram feitas como controle negativo.

Os ratos foram submetidos a uma nova estimulação espaço-tátil ao serem expostos, por 20 minutos, a quatro objetos novos que foram colocados nos cantos da caixa de gravação. Os objetos foram apresentados no meio tempo de medição dos sinais e em um horário que a exploração através das vibrissas estava mais acentuada. Além da introdução de novos objetos,

alimentação e a remoção de resíduos de comida, os animais não foram perturbados ao longo da gravação das medidas.

Os objetos colocados na caixa de gravação foram totalmente novos, escolhidos de forma a haver uma maximização da forma, textura e diferentes valores de comportamentos. Cada um dos objetos expostos têm valor positivo, neutro ou negativo, em relação ao sistema de recompensa cerebral. Os objetos foram: comida, bola, escova e ouriço, tendo valor positivo, neutro, neutro, negativo respectivamente (RIBEIRO, 2009; SILVA, 2011).

Comida: Uma ração com vários tipos de sabores foi colocada em um tubo de PVC posicionado na vertical, com um buraco para os ratos terem acesso.

Bola: uma bola de golfe foi presa a uma mola de metal para criar um alvo móvel, com textura suave e superfície globular.

Escova: uma escova para sapatos comum foi seccionada em duas partes que foram então religadas, de modo que fosse gerada uma superfície côncava com textura do tipo pelo.

Ouriço: tachas metálicas foram coladas em um cilindro de madeira de forma a produzir um objeto espinhoso (RIBEIRO, 2009, p. 6).

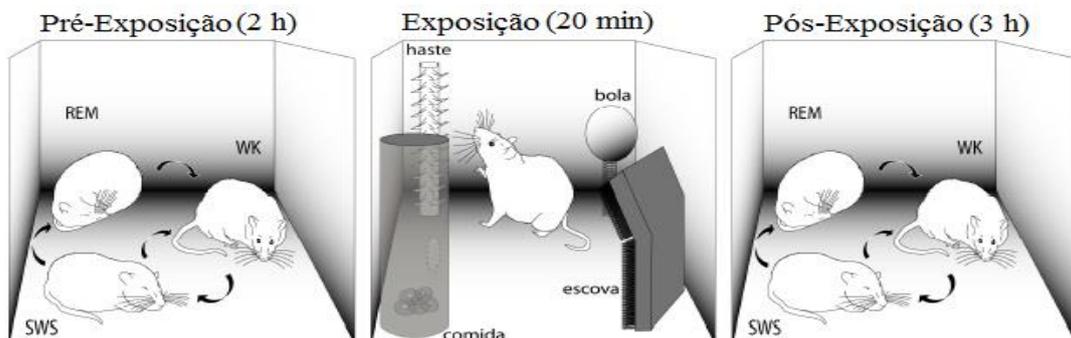


Figura 3.2: Procedimento adotado no experimento. Primeiro foram medidos os sinais eletrofisiológicos dos ratos antes da Exposição por um período médio de 2 h. Logo após foram introduzidos os novos objetos por um período médio de 20 minutos. E por fim os objetos foram retirados, porém continuou a medição dos sinais por um período médio de 3 h. Fonte: Figura modificada de Ribeiro et. al. (2007).

As gravações foram divididas em três períodos.

O período Pré-exposição aos objetos que durou em média por duas horas: chamaremos de PRÉ.

O período de exposição aos objetos que teve uma duração média de 20 minutos: chamaremos de EXP.

O período pós-exposição aos objetos que teve a duração média de 3 horas: chamaremos de PÓS.

A **Tabela 3.1** mostra a duração exata de gravação de cada período para cada rato.

Tabela 3.1: Duração dos períodos de pré-exposição, exposição e pós-exposição

Duração (segundos)				
Animal	PRÉ	EXP	PÓS	Total
GE4	5749	1352	900	8001
GE5	3540	1287	8953	13780
GE6	3424	1280	3441	8145

3.1.3 Áreas Estudadas

Os eletrodos permitiram o registro dos ritmos neurais foram registrados de três áreas diferentes do cérebro: hipocampo (HP), córtex somatossensorial primário (S1) e córtex visual primário (V1).

Essas três regiões foram escolhidas, pois compreendem as três principais áreas envolvidas no comportamento específico de um roedor. Os ratos são animais noturnos que fazem a exploração do ambiente durante a noite e possuem sono intermitente, principalmente durante o dia (RIBEIRO et al., 2004).

As medidas dos disparos dos neurônios no Córtex Visual Primário (V1) foram realizadas como controle negativo, por isso que as medidas durante a exposição dos objetos foram feitas no escuro. Já as medidas no hipocampo (HP) e no córtex somatossensorial primário (S1) foram realizadas, pois são áreas responsáveis pela memorização e identificação dos objetos, ou seja, são áreas ligadas ao experimento.

3.2 Construção das Redes

A base para montar os grafos a cada intervalo de tempo foi considerar cada neurônio do cérebro dos ratos como um vértice e construir as arestas como uma correlação funcional significativa entre seus pares de vértices.

Para isso utilizamos como dados de entrada, a medida das atividades dos neurônios mapeados, ou seja, utilizamos como dados de entrada as medidas experimentais dos disparos

dos neurônios dos roedores ao longo do tempo. Neste experimento foi monitorada uma quantidade de neurônios que varia para cada rato. A quantidade de neurônios que foram monitorados se encontra na Tabela 3.2.

Tabela 3.2: Quantidade de neuronios mapeados para cada área cerebral dos ratos GE4, GE5 e GE6.

Quantidade de Neurônios por Área Cerebral				
Animal	HP	S1	V1	Total
GE4	4	13	28	45
GE5	13	16	22	51
GE6	22	28	7	57

Cada neurônio i monitorado está associado a uma sequência de tempos de disparo $\{t_k^i\}$, que indica os instantes de tempo k em que aquele neurônio específico disparou. A Tabela 3.1 mostra o tempo total em segundos dos registros dos disparos para cada período do experimento.

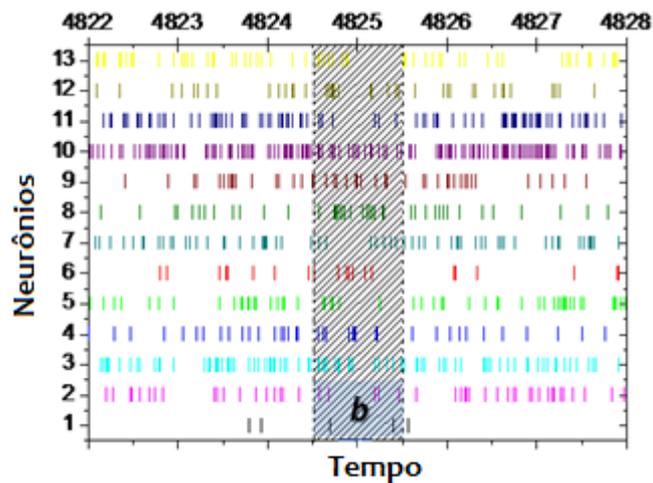


Figura 3.3: Registro do disparo de neurônios como função do tempo. São os dados primários usados no cálculo da taxa de disparo de cada neurônio em um intervalo (bin) de largura b . Fonte: Figura modificada de (SILVA, 2011).

Para medir a correlação entre a atividade dos neurônios em função do tempo, foi utilizada a medida da taxa de disparo dos neurônios determinada da seguinte forma:

Inicialmente estabelecemos um determinado intervalo de tempo de tamanho b (Figura 3.3) para a medida da taxa de disparo. Esse intervalo foi identificado como “bin”. Em seguida é determinado o número de disparos para cada neurônio i no intervalo de tempo entre t_k e $t_k + b$ e assim calculadas as taxas de disparo para cada intervalo de tempo. A equação 3.1 representa a taxa de disparo para o k -ésimo intervalo de tempo.

$$\tau_i(k) = \frac{(\text{número de disparos})_i(k)}{b} \quad 3.1$$

Esse procedimento permitiu obter a série de taxas de disparos $\{\tau_i(k)\}$ como mostra a Figura 3.4, que foi utilizada para medir a correlação entre pares de neurônios.

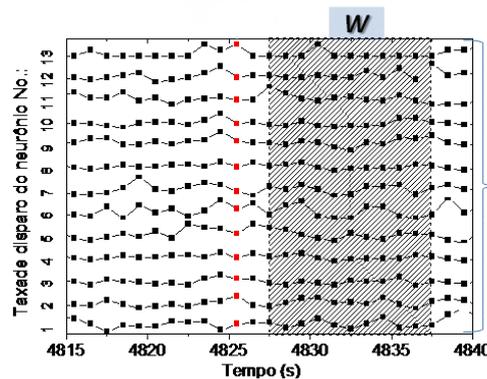


Figura 3.4: Gráfico ilustrativo das taxas de disparo ao longo do tempo para cada neurônio estudado. Fonte: Figura modificada de (SILVA, 2011)

Uma janela de tamanho W foi selecionada para medir essa correlação funcional entre os neurônios n_i e n_j utilizando o coeficiente de correlação de Pearson (CANÁRIO, 2013; SILVA, 2011).

Note que a quantidade de medidas da taxa de disparo em uma janela de tamanho W e um bin de tamanho b é dada por,

$$N_W = \frac{W}{b} \quad 3.2$$

Temos que o coeficiente de correlação de Pearson é expresso por,

$$\rho_{i,j} = \frac{\sum_{k=1}^{N_W} (\tau_i(k) - \bar{\tau}_i)(\tau_j(k) - \bar{\tau}_j)}{\sqrt{\sum_{k=1}^{N_W} (\tau_i(k) - \bar{\tau}_i)^2 \sum_{k=1}^{N_W} (\tau_j(k) - \bar{\tau}_j)^2}} \quad 3.3$$

Em Silva et al. (2011) foram analisadas redes para vários tamanhos de W e b . A partir dos resultados obtidos neste trabalho, foi verificado que a melhor quantidade de informação foi obtida para valores de W e b igual a 2,5 e 0,25 s respectivamente, valores estes que foram considerados neste trabalho.

Para fazer a análise das correlações, foram considerados somente os valores onde $\tau_i(k) \neq 0$, pois como pode ocorrer que não tenhamos a atividade de neurônios em uma determinada janela, ou seja, $\tau_i(k) = 0$, ao fazer a análise da correlação iríamos encontrar para essa janela uma perfeita correlação linear.

Fazendo essas considerações, foram calculados o coeficiente de correlação de Pearson ou R-Pearson para cada par de neurônios, como é mostrado na figura.

	HP_01a	HP_01b	HP_03a	HP_03b	HP_03c	HP_03d
HP_01a	1	0.7402	0.693541	0.916882	0.482846	0.850334
HP_01b	0.7402	1	0.990487	0.354855	0.182566	0.699771
HP_03a	0.693541	0.990487	1	0.730194	0.452647	0.885754
HP_03b	0.916882	0.354855	0.730194	1	0.972926	0.41027
HP_03c	0.482846	0.182566	0.452647	0.972926	1	0.885754
HP_03d	0.850334	0.699771	0.885754	0.41027	0.885754	1

Figura 3.5: Valores de R-pearson para cada par de neurônios. Fonte:

Como é importante que a medida da correlação entre duas séries de taxa de disparos não seja simplesmente uma correlação coincidente, fruto de uma atividade aleatória sem qualquer explicação funcional é preciso estabelecer um nível de significância (α) para essa medida. Assim ao obter um R-Pearson para um determinado par de vértices que tiver um p-valor abaixo do nível de significância, é considerado que esse par de vértices é significativamente correlacionado, ao passo que se o p-valor for maior que o nível de significância, esse par não estará significativamente correlacionado.

Em Silva et al. (2011) estão os critérios para escolha do nível de significância (α) das redes e as análises para definir qual o melhor α . De todos os valores testados para α , foi estabelecido um valor para α que não apresentasse um controle nem demasiado permissivo, nem demasiado restritivo para a inserção de arestas e entre esses valores foi estabelecido o valor de $\alpha = 0,01$.

Então, com o critério já estabelecido para a medida das correlações entre os neurônios, é construída uma matriz de correlação, onde seu elemento $a_{i,j}$ terá valor 1 se a correlação for significativa ($p - valor < \alpha$) e terá valor 0 caso contrário como mostra a equação 3.4.

$$a_{i,j} = \begin{cases} 1, & \text{se } p - \text{valor} < \alpha_{m\acute{a}x} \\ 0, & \text{se } p - \text{valor} > \alpha_{m\acute{a}x} \end{cases} \quad 3.4$$

Utilizamos a equação 3.4 como critério para a formação da matriz de correlação que foi representada como a matriz de adjacência, segundo vimos na seção 2.1.1.3, essa matriz é a representação da rede obtida através da correlação das taxas de disparos de todos os pares de neurônio mapeados.

Em resumo seguimos os seguintes passos:

- 1- Obtidas as taxas de disparo para cada neurônio ao longo do tempo, passamos a obter todas as correlações entre pares de neurônio através do coeficiente de correlação de Pearson.
- 2- De posse de todos os valores de R-Pearson, escolhemos um valor para o nível de significância α , que determinará se temos ou não uma correlação significativa entre as taxas de disparos de cada par de neurônios.
- 3- Montamos a matriz de correlação, utilizando o critério da equação 3.4, que utilizamos para representar a matriz de adjacência de uma das redes.

Feito isso para a primeira janela temporal, pulamos um ponto do gráfico da Figura 3.6 e repetimos todos os passos apresentados acima para montar outra rede e assim é montada um conjunto de redes para todo o período T do experimento.

A descrição da formação das redes no tempo é a representação da construção do TVG.

Segundo a definição proposta por Casteigts et al. (2011), na nossa descrição temos que o tempo de vida do sistema dessas redes pode ser dividido em sub-intervalos $\mathcal{T} = [t_0, t_1), [t_1, t_2), \dots, [t_i, t_{i+1}), \dots$; onde cada intervalo $[t_i, t_{i+1})$ corresponde ao intervalo de tempo da janela W , cujo tempo considerado nesse trabalho foi de 2,5 s. E o tempo de vida total \mathcal{T} para cada TVG é o tempo de registro dos disparos de neurônios para cada rato (**Tabela 3.1**).

Já a função de presença nos diz se existe uma aresta disponível em cada intervalo de tempo (sendo que esse intervalo de tempo no nosso trabalho é W), se existe uma aresta na janela de tempo W teremos valor 1 para função de presença e caso não haja teremos valor 0 para função de presença.

A função de latência indica o tempo que uma aresta está disponível em um instante de tempo t . Como no nosso estudo as arestas estão disponíveis durante todo o período de uma janela de tempo W , a função latência é considerada constante.

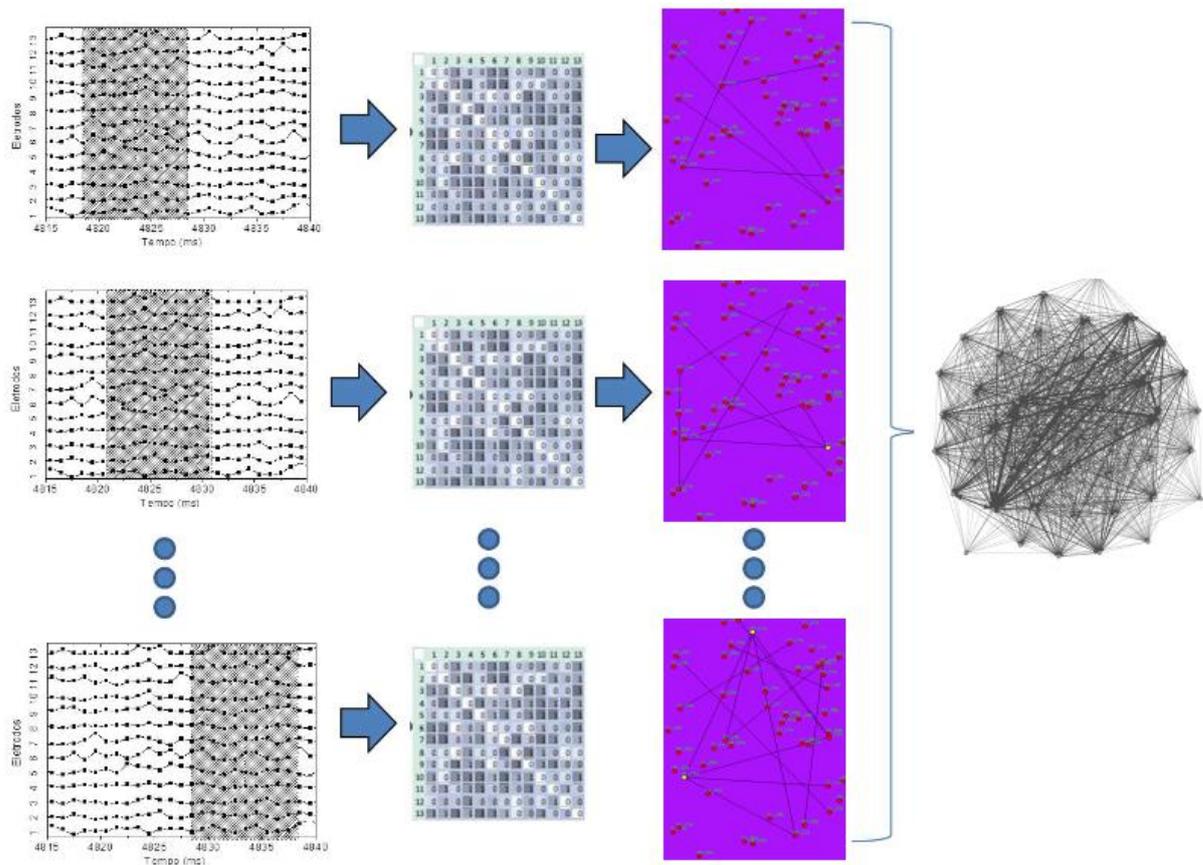


Figura 3.6: Procedimento adotado para a construção do TVG e a REA. Fonte: Figura modificada de (CANÁRIO, 2013)

Com esse procedimento podemos montar o TVG. Utilizando o método de correlação apresentado anteriormente, várias redes são construídas ao longo do tempo, sendo que cada uma apresenta sua própria topologia. Através desse procedimento construímos as REAs. A superposição de todas as redes irá definir o quão fortes são as conexões entre os nós das redes, pois as REAs fornecem a informação de quantas vezes determinada aresta apareceu ao longo de todo TVG, ou seja, o peso de cada par de vértices. Outros trabalhos foram feitos utilizando o formalismo das Redes Estáticas Agregadas (BARRETO, 2015; CANÁRIO, 2013; ROSÁRIO et al., 2015).

3.2.1 Cálculo dos Índices

Os índices obtidos neste trabalho foram obtidos utilizando várias ferramentas. O processo de obtenção segue os seguintes passos:

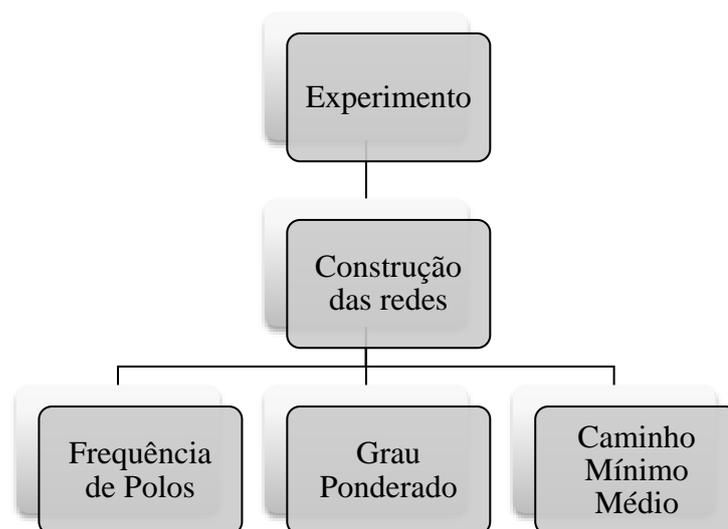


Figura 3.7: Esquema de obtenção dos índices.

O esquema da Figura 3.7 mostra o processo para obtenção dos índices deste trabalho que foram basicamente três índices: frequência de polos, grau ponderado e caminho mínimo médio. Nas seções seguintes, iremos detalhar os programas utilizados para obtenção dos mesmos.

3.2.1.1 Construção das Redes

Para obtenção das redes neste trabalho foi utilizado o programa *NeuroNets* (Figura 3.8). Esse programa foi desenvolvido pelo Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda, do Grupo de Física Estatística e Sistemas Complexos (FESC), Instituto de Física – UFBA.

Através do *NeuroNets*, foi possível obter as redes utilizadas neste trabalho. Ele faz a construção das redes para cada instante de tempo que é o TVG (Seção 2.5) e também a rede estática agregada com os pesos de suas arestas e seus índices.

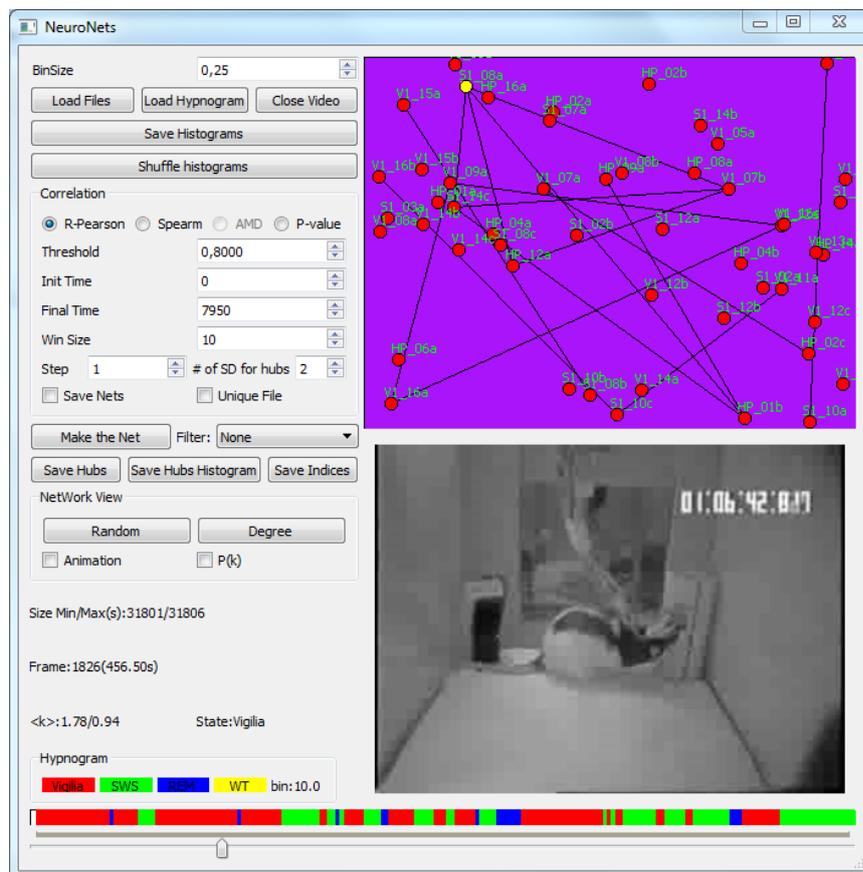


Figura 3.8: NeuroNets. Fonte: (SILVA, 2011)

3.2.1.1.1 Frequência de Polos

Como foi mostrado na Seção **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, os polos são os vértices que possuem uma conexão muito maior que a conexão média da rede. O programa *NeuroNets* (Figura 3.8) faz o registro dos polos de cada rede do TVG e faz a soma

de todos os polos que apareceram ao longo de todas as redes do TVG, registrando assim a frequência de polos da REA.

3.2.1.2 Grau Ponderado

O grau ponderado é a medida de todas as arestas que são adjacentes ao nó (Seção 2.2.1.1). Para obter esse índice, obtivemos primeiramente pelo *NeuroNets* um arquivo que contém as informações de todas as conexões da rede colapsada (REA) que são os pesos das conexões de cada par de vértices da rede (Figura 3.9).

source	target	weight
2	35	0.00059375
35	2	0.00059375
2	43	0.00425
43	2	0.00425
2	39	0.00365625
39	2	0.00365625
20	26	0.00403125
26	20	0.00403125
18	39	0.00190625
39	18	0.00190625
2	26	0.00309375
26	2	0.00309375
3	18	0.00075
18	3	0.00075
5	6	0.006125
6	5	0.006125
3	39	0.00378125
39	3	0.00378125
2	37	0.00134375
37	2	0.00134375

Figura 3.9: Arquivo com os dados da REA. A coluna *source* e *target* representam os vértices que estão conectados e a coluna *weight* representa o peso de cada conexão. O peso está normalizado.

Com esse arquivo, utilizamos o Gephi 0.8.2 que é um programa onde é possível construir e editar redes como também fazer cálculos de diversos índices de uma rede. Importamos o arquivo que continha os pesos das conexões e fizemos uma rede ponderada no Gephi. Calculamos o grau ponderado dos nós utilizando uma das funções deste programa e exportamos os dados para uma posterior análise.

3.2.1.3 Caminho Mínimo Médio e matrizes de vizinhança

Neste trabalho foi feito o cálculo do caminho mínimo médio da rede estática agregada para cada eliminação de arestas da REA. Os passos serão melhor explicados nos resultados (seção 4.4).

Para esse propósito, fizemos uso do arquivo obtido pelo *NeuroNets* que contém a informação dos pesos de todas as conexões da rede (Figura 3.9). Foi inicialmente utilizado o programa criado pelo Prof. Dr. Roberto Fernandes Silva Andrade, em linguagem Fortran, chamado *lista2madw*, que converte o arquivo em formato de lista (Figura 3.9) em formato de matriz (Figura 3.10). Assim foi possível obter uma matriz de pesos, onde cada elemento dessa matriz representa o peso de cada conexão.

$$P = \begin{bmatrix} .0000E+00 & .3125E-04 & .0000E+00 & .0000E+00 & .0000E+00 & .3125E-04 & .1250E-03 \\ .3125E-04 & .0000E+00 & .3750E-02 & .0000E+00 & .1156E-02 & .3938E-02 & .5625E-03 \\ .0000E+00 & .3750E-02 & .0000E+00 & .1562E-03 & .2375E-02 & .4344E-02 & .1406E-02 \\ .0000E+00 & .0000E+00 & .1156E-03 & .0000E+00 & .6250E-04 & .3437E-03 & .1562E-03 \\ .0000E+00 & .1156E-02 & .2375E-02 & .6250E-04 & .0000E+00 & .6125E-02 & .1500E-02 \\ .3125E-04 & .3938E-02 & .4344E-02 & .3437E-03 & .6125E-02 & .0000E+00 & .7031E-02 \\ .1250E-03 & .5625E-03 & .1406E-02 & .1562E-03 & .1500E-02 & .7031E-02 & .0000E+00 \\ .6250E-04 & .1375E-02 & .1406E-02 & .1562E-03 & .1281E-02 & .3875E-02 & .1594E-02 \\ .3125E-04 & .1281E-02 & .1125E-02 & .6250E-04 & .1469E-02 & .1006E-01 & .1250E-02 \\ .1250E-03 & .9687E-03 & .1281E-02 & .9375E-04 & .8438E-03 & .3312E-02 & .3781E-02 \\ .0000E+00 & .1031E-02 & .1031E-02 & .0000E+00 & .5000E-03 & .2188E-02 & .7500E-03 \\ .6250E-04 & .1063E-02 & .3437E-03 & .6250E-04 & .6875E-03 & .8125E-03 & .5000E-03 \\ .3125E-04 & .4094E-02 & .5344E-02 & .9375E-04 & .2031E-02 & .1331E-01 & .6438E-02 \\ .9375E-04 & .3844E-02 & .3688E-02 & .3125E-03 & .2906E-02 & .1609E-01 & .2688E-02 \\ .9375E-04 & .3125E-03 & .2500E-03 & .1562E-03 & .2188E-03 & .1969E-02 & .1750E-02 \\ .0000E+00 & .8438E-03 & .1000E-02 & .3125E-04 & .2500E-03 & .2281E-02 & .3219E-02 \\ .3125E-04 & .7188E-03 & .8438E-03 & .0000E+00 & .5000E-03 & .1906E-02 & .1344E-02 \\ .0000E+00 & .1312E-02 & .7500E-03 & .1250E-03 & .9687E-03 & .1250E-02 & .4063E-03 \\ .0000E+00 & .1469E-02 & .1000E-02 & .9375E-04 & .6562E-03 & .1750E-02 & .4687E-03 \\ .3125E-04 & .3531E-02 & .1719E-02 & .0000E+00 & .1906E-02 & .3813E-02 & .8438E-03 \\ .9375E-04 & .2500E-02 & .4031E-02 & .9375E-04 & .1312E-02 & .5469E-02 & .3437E-02 \\ .6250E-04 & .1219E-02 & .1906E-02 & .0000E+00 & .1094E-02 & .1875E-02 & .5625E-03 \\ .3125E-04 & .7500E-03 & .1156E-02 & .3437E-03 & .1375E-02 & .5594E-02 & .3250E-02 \\ .6250E-04 & .3750E-03 & .1625E-02 & .3125E-04 & .4063E-03 & .3813E-02 & .2500E-02 \end{bmatrix}$$

Figura 3.10: Matriz de pesos.

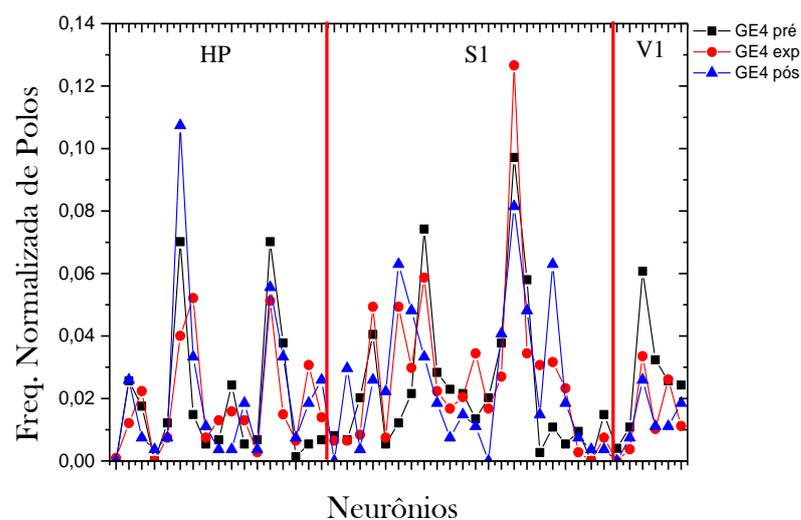
Usando essas matrizes utilizamos um segundo programa feito pelo Prof. Dr. Roberto Fernandes Silva Andrade chamado *redcrit1mc13* que elimina sistematicamente as arestas em ordem crescente de peso começando com as arestas de menor peso e assim sucessivamente. Para cada eliminação de arestas, o programa *redcrit1mc13* faz um novo cálculo dos índices da rede. Um desses dados foi o caminho mínimo médio. Através desses procedimentos foi possível obter os resultados que serão apresentados na seção 4.4.

4 Resultados

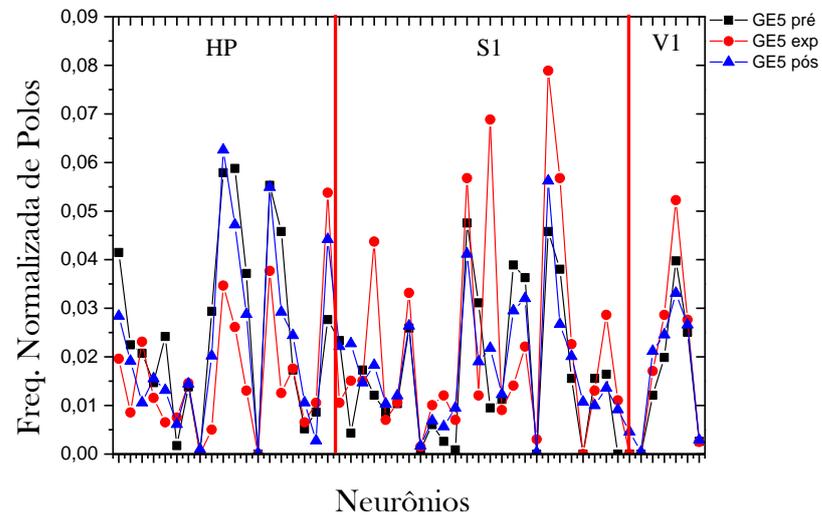
4.1 Correlação dos Polos

Uma das primeiras questões que surgiu com a análise dos dados é se poderíamos encontrar diferenças do padrão de conexão das RFCs nos períodos pré e pós exposição de novos objetos a ratos. Com o propósito de responder a essa pergunta obtivemos o gráfico do histograma de polos no período PRÉ, EXP e PÓS (Figura 4.1) e, logo após, obtivemos a correlação entre cada dois períodos. Como os polos representam quais vértices tiveram uma maior conexão em relação à média de conexões de todos os vértices da rede, eles indicam quais foram os vértices com maior número de ligações e com maior importância para a estrutura de cada rede. Esses gráficos foram construídos a fim de se analisar o padrão da frequência de polos para os três períodos e assim verificar se existem diferenças ou não nesse padrão. A frequência de polos representa o número de vezes que determinado nó foi polo em determinado período de tempo, ressaltando assim a importância de determinados conjuntos de vértices/neurônio na específica RFC.

a) Rato GE4



b) Rato GE5



c) Rato GE6

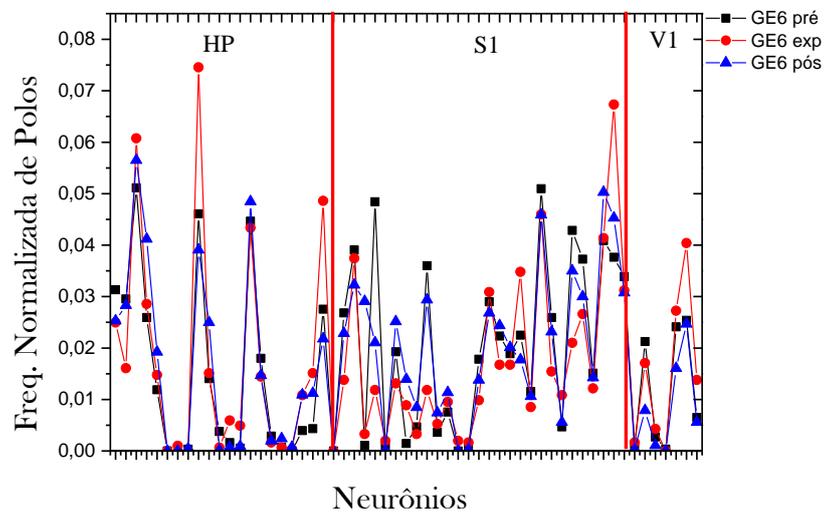


Figura 4.1: Os histogramas da frequência relativa dos polos no período PRÉ, EXP e PÓS. Os gráficos do histograma de polos mostram a frequência de polos ao longo de determinado período (PRÉ, EXP, PÓS) para determinado neurônio. As abreviações HP, S1 e V1, refere-se ao hipocampo, córtex somatossensorial primário e córtex visual primário (seção 3.1.3).

Nesses gráficos podemos ver, ao comparar o histograma de polos de diferentes períodos do experimento, que essas frequências possuem padrões parecidos. Ou seja, ao comparar os mesmos neurônios para diferentes períodos do experimento vemos que, se um determinado neurônio apresenta uma frequência alta em determinado período, ele também apresenta uma frequência alta de polos nos outros períodos. Reforçamos essa análise com o gráfico da frequência de polos na Figura 4.2, que também mostra que as frequências de polos entre os três períodos estão bem correlacionados.

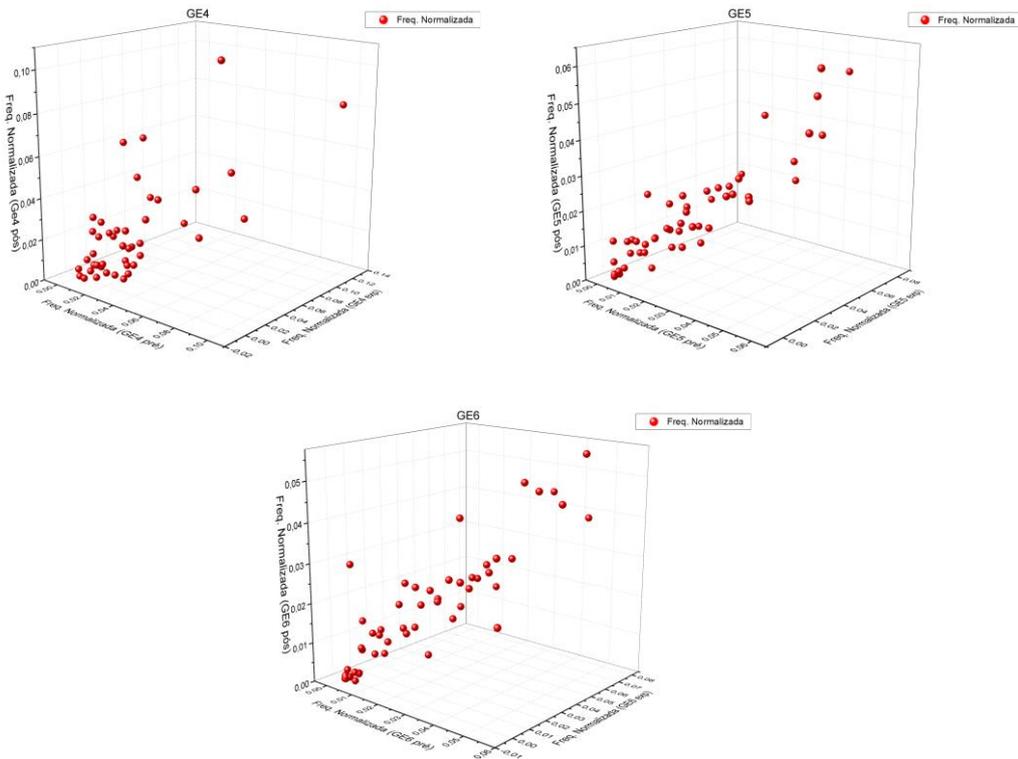


Figura 4.2: Gráfico da correlação entre as frequências relativas de polos entre os três períodos do experimento. Onde o período PRÉ se encontra no eixo x, o período de exposição se encontra no eixo z e o período PÓS se encontra no eixo y.

Nosso questionamento inicial nos levou a algumas hipóteses sobre o que esperaríamos do padrão de conectividade para os diferentes períodos do experimento. Abaixo, apresentamos uma lista com as principais hipóteses.

1. Hipótese 1: O padrão de conectividade só é alterado na exposição.

$$\text{PRÉ} \neq \text{EXP} \neq \text{PÓS} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \text{PRÉ} = \text{PÓS}$$

2. Hipótese 2: O padrão de conectividade se altera durante a exposição e esse padrão se mantém durante o período PÓS.

1. $\text{PRÉ} \neq \text{EXP} = \text{PÓS} \Rightarrow$

$$\Rightarrow \text{PRÉ} \neq \text{PÓS}$$

3. Hipótese 3: O padrão de conectividade não se altera para nenhum dos períodos.

1. $\text{PRÉ} = \text{EXP} = \text{PÓS}$

Então, para analisar essas hipóteses supracitadas fizemos os gráficos da correlação entre frequência de polos para cada dois períodos do experimento (PRÉ \times PÓS, PRÉ \times EXP e EXP \times PÓS). Com esses gráficos, podemos verificar o grau de correlação entre esses períodos. Para medir essa correlação, utilizamos o coeficiente de correlação de Pearson.

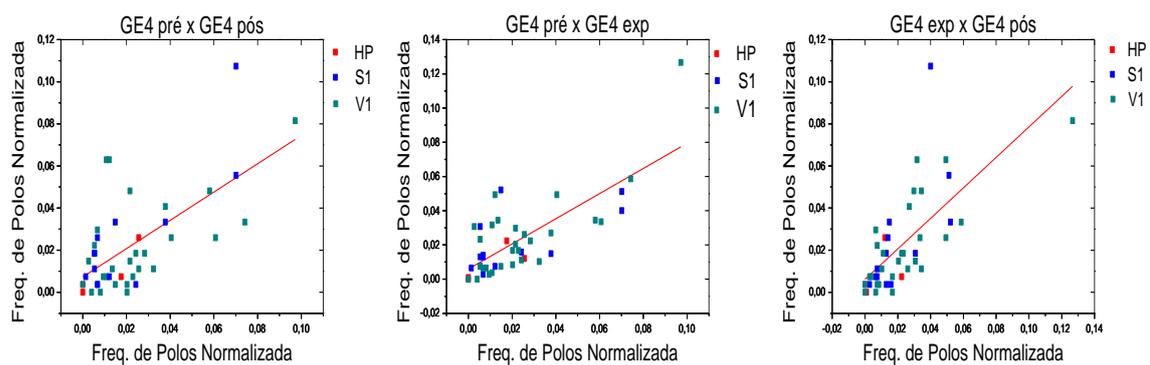
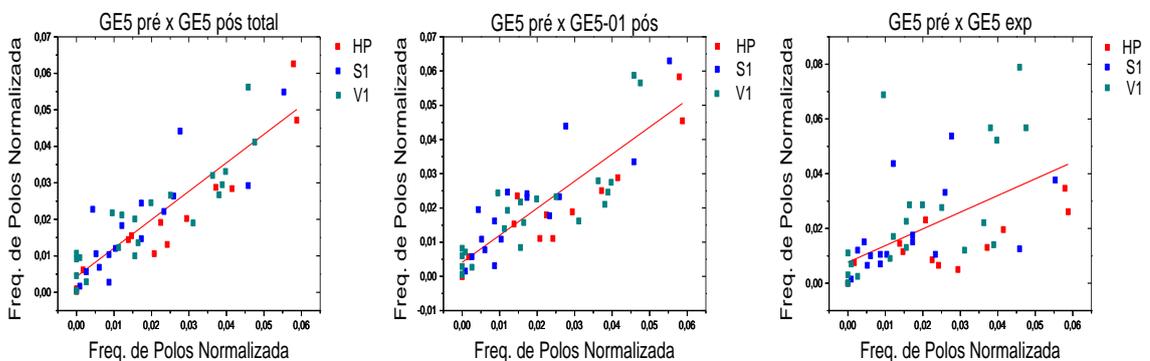


Figura 4.3: Gráfico da correlação entre períodos do rato GE4.



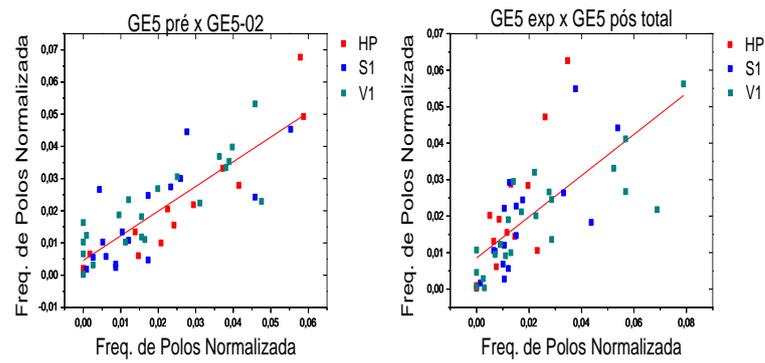


Figura 4.4: Gráfico da correlação entre períodos do rato GE5.

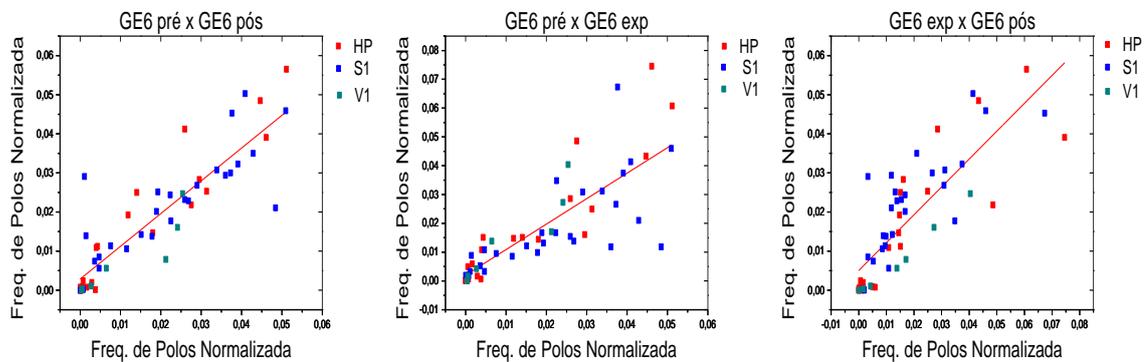


Figura 4.5: Gráfico da correlação entre períodos do rato GE6.

Ajustando uma reta para cada gráfico obtivemos o R-Pearson para cada uma das correlações como mostram as Tabelas Tabela 4.1, Tabela 4.2 e Tabela 4.3.

Tabela 4.1: R-Pearson para o rato GE4.

GE4		
	R-pearson	P-valor
PRÉ x PÓS	0,6576	9,20522E-07
PRÉ x EXP	0,74538	4,26785E-09
EXP x PÓS	0,69918	9,16756E-08

Tabela 4.2: R-Pearson para o rato GE5.

GE5	
R-pearson	P-Valor

PRÉ x PÓS total	0,89235	0
PRÉ x GE5-02	0,84991	3,11E-15
PRÉ x GE5-01	0,86211	4,44089E-16
PRÉ x EXP	0,55866	2,04E-05
EXP x PÓS total	0,70563	7,36E-09

Tabela 4.3: R-Pearson para o rato GE6.

GE6		
	R-pearson	P-Valor
PRÉ x PÓS	0,88878	0
PRÉ x EXP	0,81147	1,93E-14
EXP x PÓS	0,82509	3,00E-15

Temos que o coeficiente de correlação de Pearson (ou R-Pearson) mede a força da correlação linear entre duas medidas e seu valor pode variar entre 0 e 1 como mostra a tabela abaixo. Quanto mais próximo de estiver de 1, mais forte é a correlação linear e quanto mais próximo de 0, mais fraca será a correlação linear entre duas medidas. Para verificar os diferentes níveis de correlação é geralmente adotado o seguinte critério (CORREA, 2003):

R-Pearson = [0.0 , 0.3]: correlação fraca;

R-Pearson = [0.3 , 0.7]: correlação moderada;

R-Pearson = [0.7 , 1.0], correlação forte.

Ao analisar os valores de R-Pearson nas Tabela 4.1, Tabela 4.2 e Tabela 4.3, vemos que as correlações para diferentes períodos do experimento apresentam correlações de moderada a forte, com alto nível de significância como mostram os p-valores nestas tabelas. A grande correlação da frequência de polos entre diferentes períodos significa que independente da atividade que o rato estivesse executando a conexão das redes estáticas agregadas possuem um caráter semelhante, o que pode significar que a evidencia de uma assinatura cerebral dos ratos analisados.

Na dissertação de CANÁRIO (2013), é sugerida a evidencia de assinatura cerebral quando foi feita a análise das redes funcionais cerebrais de pacientes com fibromialgia em um experimento em que os pacientes foram submetidos a uma simulação de três ambientes: prazeroso, desprazeroso e neutro. Os resultados de CANÁRIO (2013) mostraram que independente do contexto emocional que os pacientes eram submetidos, as redes estáticas agregadas possuem caráter parecido e único para cada paciente.

No que diz respeito à frequência de polos, de acordo com a área cerebral, identificamos as frequências de polos de cada uma das áreas cerebrais por cores, sendo que o hipocampo (HP) está representando pela cor vermelha, o córtex somatossensorial primário (S1) pela cor azul e o córtex visual primário (V1) pela cor verde (Figura 4.3, Figura 4.4, Figura 4.5). É possível verificar que elas aparentam estar bem distribuídas, ou seja, em cada uma das áreas existem vértices de uma determinada área cerebral, com frequências de polos baixas como altas, sem a ocorrência de uma região cerebral que tenha os vértices com frequência de polos mais alta que os vértices de outra região cerebral.

4.2 Teste estatístico pareado Wilcoxon

Temos como objetivo verificar se existe diferença no padrão de conexão nas redes obtidas dos períodos pré e pós exposição. Para isso, consideramos dois índices da rede (o grau ponderado e o histograma de polos) para fazer um teste estatístico e assim verificar se houve diferença significativa ou não entre os dois períodos do experimento.

Neste experimento não existe um grupo controle, ou seja, não houve um grupo que não foi exposto a objetos novos para comparar com os ratos que foram expostos a novos objetos. Assim, não é possível verificar se os resultados que encontramos no grupo que foi exposto a objetos foram devidos ou não a essa exposição.

Para tentar reproduzir a ideia do grupo controle dividimos o período PRÉ e o período PÓS em dois grupos, ou seja, consideramos o período PRÉ e dividimos em PRÉ 1 e PRÉ 2 e o período PÓS e dividimos em PÓS 1 e PÓS 2. Nossa hipótese é que não há diferença significativa entre os períodos PRÉ 1 e PRÉ 2 – por se tratar do mesmo período e não haver nenhuma intervenção – e entre os períodos PÓS 1 e PÓS 2, mas que haja diferenças significativas entre os períodos PRÉ e PÓS, devido à exposição dos objetos. Como o período PRÉ e PÓS possuem diferentes extensões, somos forçados a trabalhar com uma menor

quantidade de redes, como será apresentado na Seção 4.3. Então para retirar o efeito do tamanho da amostra, normalizamos ambos os índices.

Como foi explicado na Seção 3.2.1 obtemos através do Gephi os dois índices – os polos e os graus ponderados – e fizemos o teste estatístico (Tabela 4.4, Tabela 4.5, Tabela 4.6, Tabela 4.7, Tabela 4.8, Tabela 4.9) não paramétrico pareado de Wilcoxon com nível de significância de 0,05 para comparar cada um dos períodos estudados, pois esse teste nos dirá se há ou não diferença significativa entre as medidas dos diferentes períodos. Realizamos a correção de Bonferroni para múltiplos testes realizados, dividindo por 6 o p-valor, pois esse foi o total de testes realizados.

Tabela 4.4: Teste de Wilcoxon para o grau ponderado para o rato GE4

GE4		
Teste grau ponderado normalizado		
		p-valor
PRÉ 1	PRÉ 2	0,1542
PRÉ 1	PÓS 1	0,59908
PRÉ 1	PÓS 2	0,86686
PRÉ 2	PÓS 1	0,86686
PRÉ 2	PÓS 2	0,63058
PÓS 1	PÓS 2	0,72052

Tabela 4.5: Teste de Wilcoxon para o grau ponderado para o rato GE5

GE5		
Teste grau ponderado normalizado		p-Valor
PRÉ 1	PRÉ 2	1
PRÉ 1	PÓS 1	0,77405
PRÉ 1	PÓS 2	0,82582
PRÉ 2	PÓS 1	0,6597
PRÉ 2	PÓS 2	0,63217
PÓS 1	PÓS 2	0,63217

Tabela 4.6: Teste de Wilcoxon para o grau ponderado para o rato GE6.

GE6		
Teste grau ponderado normalizado		p-valor
PRÉ 1	PRÉ 2	0,62019
PRÉ 1	PÓS 1	0,71142
PRÉ 1	PÓS 2	0,76793
PRÉ 2	PÓS 1	0,89093
PRÉ 2	PÓS 2	0,68067
PÓS 1	PÓS 2	0,78066

Tabela 4.7: Teste de Wilcoxon para o histograma de polos para o rato GE4.

GE4		
Teste polos normalizado		p-valor
PRÉ 1	PRÉ 2	0,4477
PRÉ 1	PÓS 1	0,75823
PRÉ 1	PÓS 2	0,68857
PRÉ 2	PÓS 1	0,731
PRÉ 2	PÓS 2	0,88637
PÓS 1	PÓS 2	0,39038

Tabela 4.8: Teste de Wilcoxon para o histograma de polos para o rato GE5.

GE5		
Teste polos normalizado		p-valor
PRÉ 1	PRÉ 2	0,60487
PRÉ 1	PÓS 1	0,74303
PRÉ 1	PÓS 2	0,76552
PRÉ 2	PÓS 1	0,81871
PRÉ 2	PÓS 2	0,64828
PÓS 1	PÓS 2	0,92148

Tabela 4.9: Teste de Wilcoxon para o histograma de polos para o rato GE6.

GE6		
Teste polos normalizado		p-valor
PRÉ 1	PRÉ 2	0,46965
PRÉ 1	PÓS 1	0,24046
PRÉ 1	PÓS 2	0,52856
PRÉ 2	PÓS 1	0,66786
PRÉ 2	PÓS 2	0,59204
PÓS 1	PÓS 2	0,71283

Como o nível de significância é de 0,05, os testes feitos para grau ponderado normalizado e para os polos normalizados, como pode ser visto nas tabelas acima, deram valores acima desse nível de significância, demonstrando que não houve diferença significativa para nenhuma das comparações feitas.

4.3 Dependência Temporal da Frequência Normalizada de Polos.

Os resultados anteriores mostram como se comportam os padrões da frequência dos polos durante os três períodos do experimento, sem mostrar a evolução dos polos ao longo do tempo.

Nesta seção, queremos mostrar a evolução da frequência de polos normalizada ao longo do TVG. Com esse propósito, fizemos o acompanhamento da frequência de polos ao longo de um conjunto de redes. Calculamos a frequência de polos para 100 redes, depois 200 redes, até atingir o número total de redes para um determinado período do experimento. Esta estratégia tem o propósito de verificar se os neurônios que foram polos com uma frequência maior de vezes permaneciam com essa alta conectividade (polos são vértices altamente conectados) ao longo de todo o período.

Ao analisar a evolução dos polos, podemos verificar se eles se estabilizam ao longo de cada período do experimento, e também responderemos a partir de qual momento estes polos começam a se estabilizar.

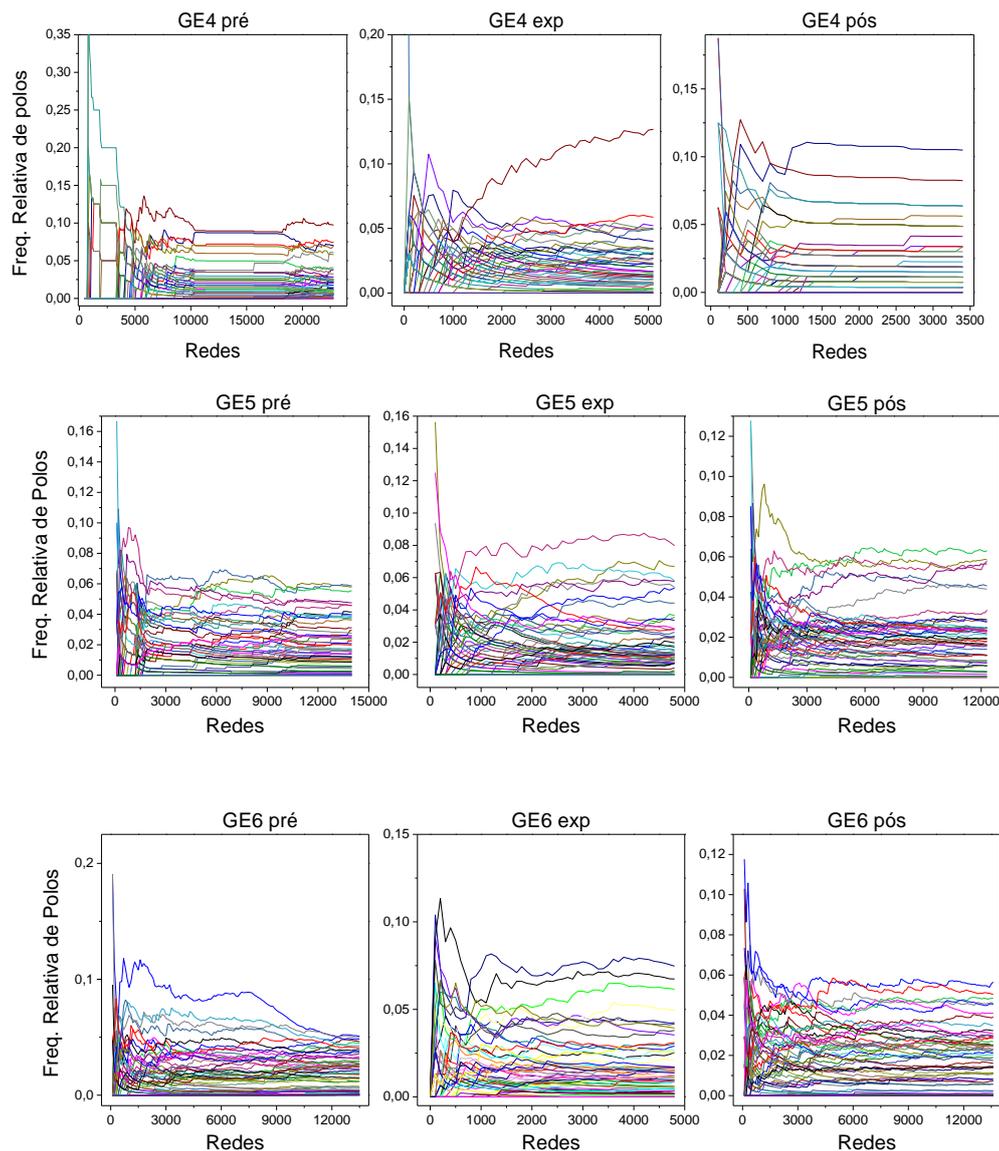


Figura 4.6: Dependência temporal das frequências de polo para os ratos GE4, GE5 e GE6.

Verificamos que, ao longo do tempo as frequências normalizadas de polos iam se estabilizando, isso significa que inicialmente os polos não estão ainda bem estabelecidos e a frequência de polos para vários neurônios vai se alterando até que alguns deles começam a se estabelecer como dominantes, ou seja, os vértices que foram mais vezes polos nas primeiras redes continuavam sendo ao longo do somatório das outras redes. Esta estabilidade diz respeito à hierarquia dos vértices, pois a probabilidade de um vértice ser mais vezes ou menos vezes polos ao longo do tempo se mantém e esta estabilidade não está associada a como essa

frequência oscila no tempo, pois ao analisar os gráficos é possível verificar que essa frequência tem leves oscilações.

A Tabela 4.10 mostra os pontos aproximados em que cada frequência se estabiliza, ou seja, a partir de quantas redes os polos começam a se estabilizar. O critério para determinação desses pontos foi visual.

Tabela 4.10: Pontos aproximados de estabilização das redes.

	PRÉ (redes)	EXP (redes)	PÓS (redes)
GE4	6500	1400	1000
GE5	1800	600	3300
GE6	2500	1100	1700

Concluimos com os dados da Tabela 4.10 que a partir do ponto onde a frequência começa a ser estável, temos uma medida confiável das frequências de polos para os dados não acumulados.

4.4 Matrizes de Vizinhaça

Vamos analisar agora os padrões das matrizes de vizinhaça à medida que vamos eliminando as arestas da nossa rede principal. Fazemos isso no intuito de verificar se é possível encontrar indicação de comportamento modular na rede, e assim confirmar ou não se os neurônios estudados possuem comportamento estruturado em comunidades ou não. Nossa hipótese é que os vértices que representando neurônios de uma mesma região cerebral se agrupassem em módulos, isso corresponde ao fato que regiões cerebrais com a mesma funcionalidade devem ter mais correlações entre si do que com outras regiões do cérebro.

Para verificar a existência de modularidade analisamos as matrizes de vizinhaça à medida que eliminamos as arestas da rede (Figura 4.7), tendo como critério de eliminação um determinado peso limiar. Na Seção 3.2.1.3, indicamos os programas que foram utilizados para cada etapa de obtenção dessas matrizes.

Primeiramente, como foi explicado no capítulo anterior, utilizamos o programa *lista2madw* para transformar os pesos de cada conexão em matrizes, ou seja, os elementos de cada matriz representam o peso normalizado da conexão de cada par de nós da rede (Figura 3.10).

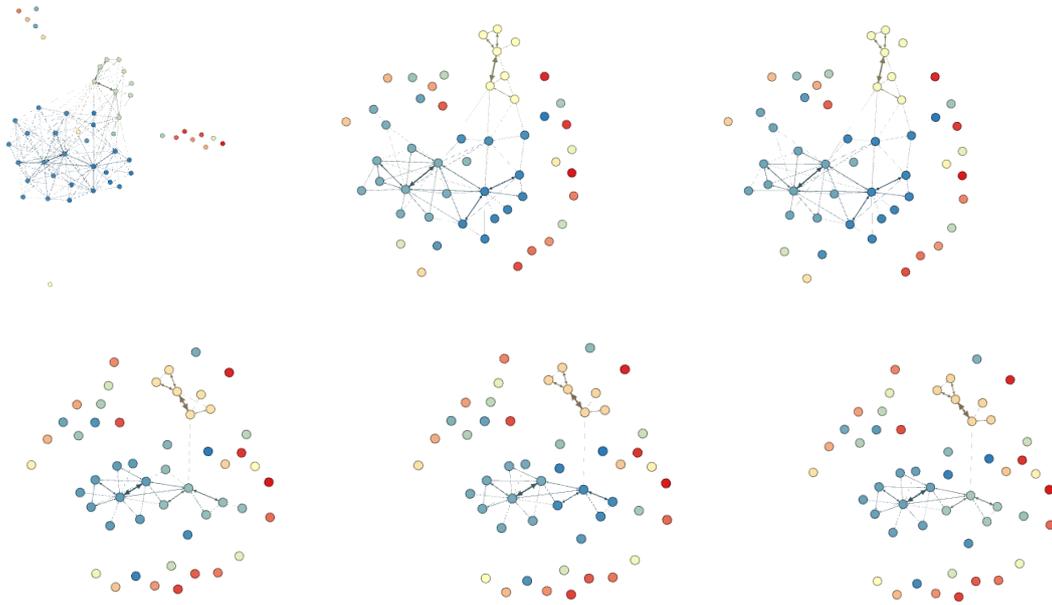
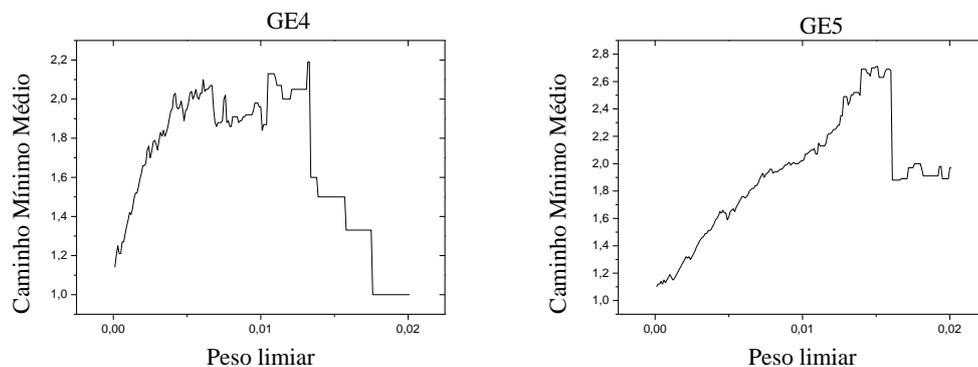


Figura 4.7: Esquema resumido da eliminação de arestas da rede do rato GE5.

Essas matrizes (Figura 3.10) carregam como informação os pesos normalizados (dividimos o peso da aresta pelo número total de redes para todo o período do experimento) de cada aresta. Então eliminamos as arestas de acordo com o seu peso. Primeiramente eliminamos as arestas que continha apenas 0,01% da soma de todos os pesos, depois retiramos as que tinham 0,02% da soma total e assim sucessivamente até eliminar todas as arestas das redes. Após esse procedimento obtivemos os gráficos do caminho mínimo médio em função do peso limiar (Figura 4.8). Ou seja, para cada eliminação de arestas, foi calculado o caminho mínimo médio da rede que teve suas arestas eliminadas. Esses procedimentos foram executados pelo programa *redcrit1mc13*.



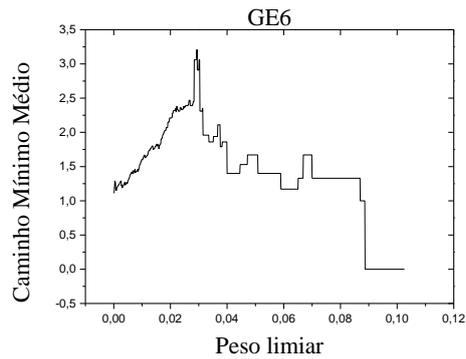
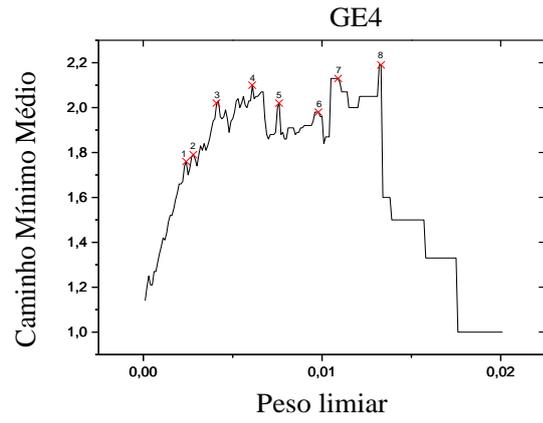


Figura 4.8: Gráficos do mínimo caminho médio em função do peso limiar.

Logo após obtivemos as matrizes de vizinhança das redes submetidas à eliminação de arestas (Figura 4.9, Figura 4.10, Figura 4.11). Não foram feitas todas as matrizes das redes obtidas com a filtragem de arestas, pois seriam centenas de matrizes e não existe a necessidade de obter todas para fazer a nossa análise, pois as matrizes de vizinhança analisadas seriam muito parecidas umas com as outras a não ser nos pontos de em que haverá uma queda iminente do caminho mínimo médio. Por isso, focamos principalmente no ponto que há uma grande mudança na estrutura da rede. Esses pontos foram aqueles que apresentavam um aumento do caminho mínimo médio e logo após uma queda, pois esses pontos são aqueles logo antes da ocorrência de uma diminuição pouco ou muito brusca da quantidade de arestas e é nesses pontos que é possível verificar a formação de módulos.

Nas Figura 4.9, Figura 4.10, Figura 4.11, apresentamos as matrizes de vizinhança e os pontos que foram considerados no gráfico do caminho mínimo médio. Como foi visto na Seção 2.3, os elementos da matriz de vizinhança representam a distância de todos os pares de vértices na rede, e cada cor dessa matriz representa uma determinada distância entre os pares de vértices. Como exemplo, observamos que nos gráficos da Figura 4.9 a distância entre os pares de vértices varia entre 1 (cor azul) a 4 (cor vermelha).



a)

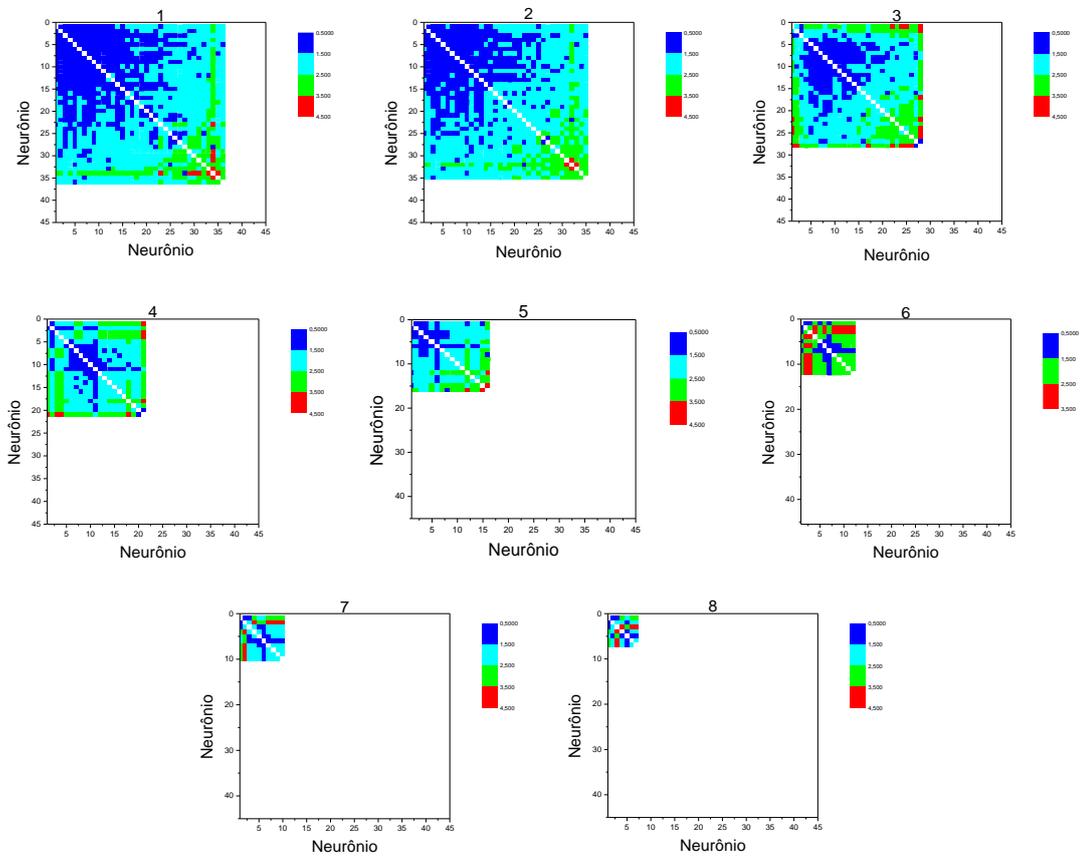


Figura 4.9: Matrizes de Vizinhança para a filtragem da RFN do rato GE4

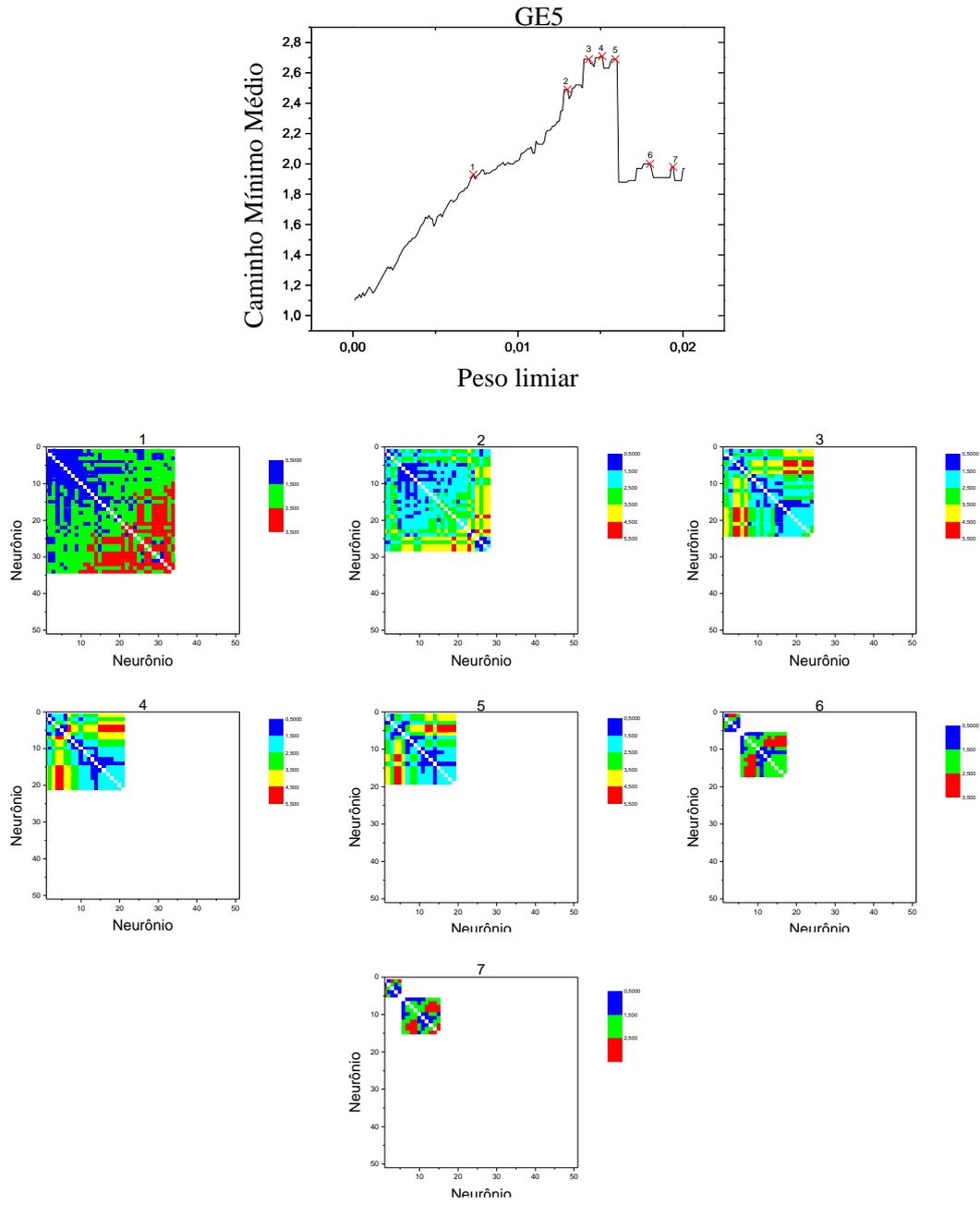


Figura 4.10: Matrizes de Vizinhança para a filtragem da RFN do rato GE5

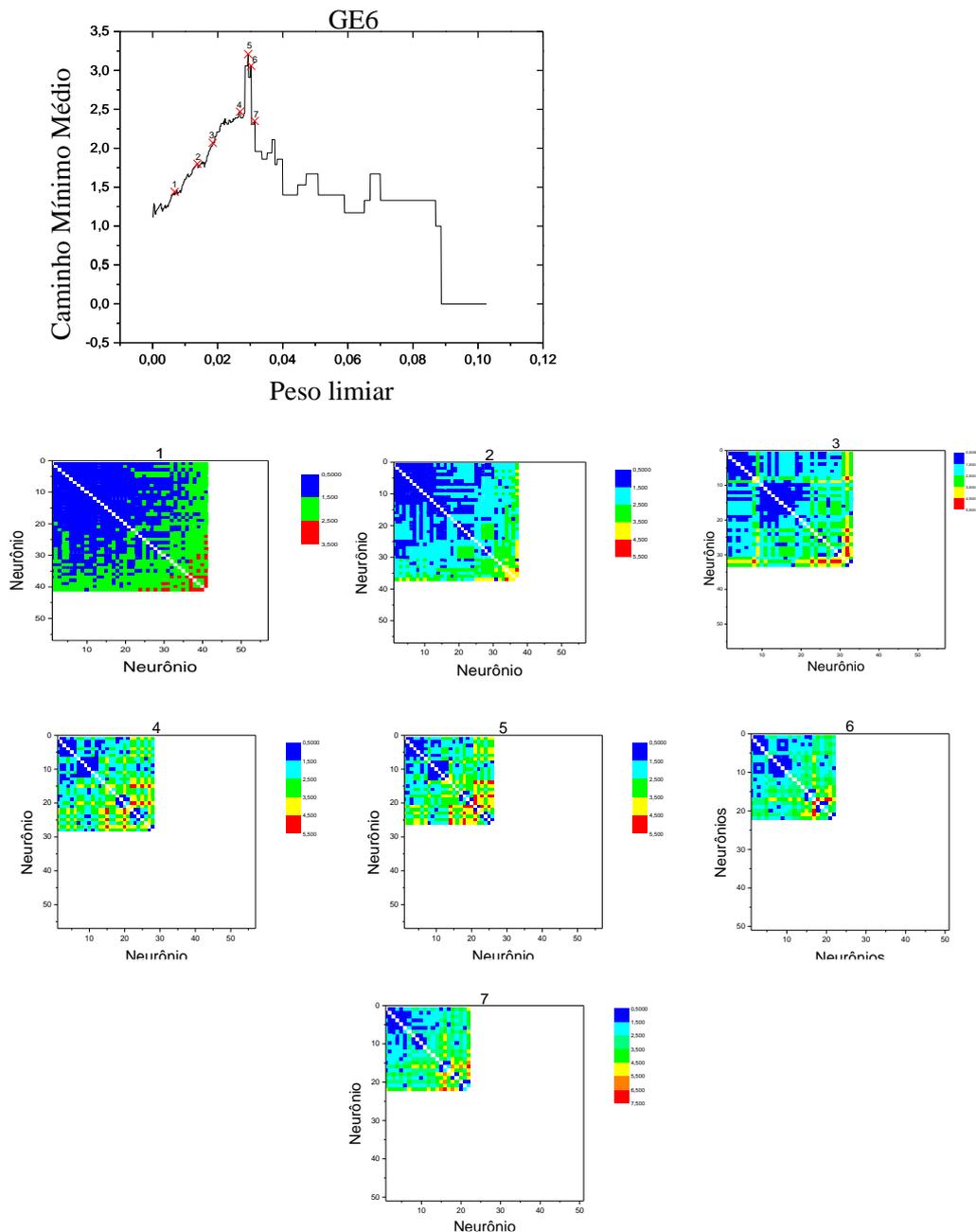


Figura 4.11: Matrizes de Vizinhaça para a filtragem da RFN do rato GE6.

Na Seção 2.4, mostramos como é possível verificar a existência de módulos em uma matriz de vizinhança e ao fazer o acompanhamento das matrizes de vizinhança à medida que as arestas são progressivamente excluídas mostrou que a tendência geral é a de não formação de comunidades isoladas de neurônios para nenhum dos ratos do experimento. Este resultado sugere que as diferentes partes do cérebro que foram estudadas atuam de forma conjunta, e não de maneira independente umas das outras. Os neurônios não estão funcionando de

maneira desacoplada, mesmo se tratando de áreas cerebrais diferentes. A hipótese que cada área estudada (hipocampo, somatossensorial, visual) atuasse de forma mais local, formando clusters (ou módulos, seção 2.4), não é observada. Tentamos responder essa hipótese inicial de formação de módulos seguindo o seguinte raciocínio: à medida que arestas são filtradas só restam arestas de maior peso. Sendo que cada área cerebral é responsável por determinada função, podemos supor que cada área possui os seus nós muito bem conectados formando assim regiões que estariam bem conectadas e vemos que isso não ocorre.

5 Conclusão

Neste trabalho foi feita uma análise de RFN a partir de registros de atividade neuronal por eletrodos implantados no cérebro de quatro roedores. Foram utilizados os formalismos de gráficos dependentes do tempo (TVG) e redes estáticas agregadas (REA).

A primeira questão proposta neste trabalho busca avaliar como o padrão de conectividade se altera com a exposição de novos estímulos. Analisando a correlação da frequência de polos, foi possível verificar que o padrão da frequência de polos para dois períodos não exibiu diferenças significativas, tanto utilizando a correlação de Pearson quanto o teste de comparação de rankings de Wilcoxon para o grau ponderado da rede.

Com relação à segunda questão sobre a evolução da importância de cada neurônio na conectividade da rede, os resultados mostraram que os neurônios com maior conectividade não se alteram ao longo do processo de exposição a novos objetos como mostra o acompanhamento dos polos no tempo. Não houve diferença significativa entre os períodos do experimento, isso indica que os neurônios são os mesmos, ou seja, os neurônios que são importantes para o processo de conectividade não mudam. O acompanhamento da evolução temporal mostrou também que os polos ao longo do tempo estabilizam o que indica que o histograma de polos pode representar uma boa medida para caracterizar as redes funcionais.

A terceira questão proposta avalia qual o melhor modelo de funcionamento geral da rede. A análise das matrizes de vizinhança para a rede filtrada não apresentou formação de módulos para nenhum dos ratos estudados, sugerindo que o melhor modelo de funcionamento dessas redes seja um modelo de processamento disperso.

Considerando os limites metodológicos e a pequena quantidade de indivíduos utilizados, podemos concluir que ao caracterizarmos a evolução temporal das redes funcionais neuronais a partir da rede estática agregada, foi possível identificarmos características relevantes do funcionamento cerebral dos roedores estudados. Sugerindo métodos de avaliação da assinatura cerebral a partir da distribuição de polos. Além disso, os resultados indicam que a abordagem do cérebro como uma estrutura dinâmica que evolui no tempo revela características não modulares, o que sugere a futura utilização de modelos dispersos em seu estudo.

6 Referências

- ALBERT, Réka; BARABÁSI, Albert-lászló. Statistical mechanics of complex networks. **Reviews Of Modern Physics**. Notre Dame, p. 47-97. January 2002.
- AMARAL, L. A. . N.; OTTINO, J. M. Complex networks. **THE EUROPEAN PHYSICAL JOURNAL B**, v. 162, p. 147–162, 2004.
- ANDRADE, R. F. S. et al. Measuring distances between complex networks. **Physics Letters, Section A: General, Atomic and Solid State Physics**, v. 372, n. 32, p. 5265–5269, 2008a.
- ANDRADE, R. F. S. et al. Characterization of complex networks by higher order neighborhood properties. **European Physical Journal B**, v. 61, n. 2, p. 247–256, 2008b.
- BARAS, J. S.; THEODORAKOPOULOS, G. **Path Problems in Networks**. University of California, Berkeley: Morgan & Claypool Publishers, 2010.
- BARRETO, Cândida da Silva Ferreira. **O uso dos grafos variantes no tempo no estudo de redes funcionais corticais**. 2015. Dissertação (Mestrado) - Curso de Física, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2015.
- BAR-YAM, Yaneer. **Dynamics of Complex Systems**. First ed.[s.i]: Westview Press, 1997. 864 p. (Studies in Nonlinearity). Disponível em: <<http://necsi.edu/publications/dcs/>>. Acesso em: 28 dez. 2015.
- BESSA, P. A. D. et al. **Introdução as redes complexas**. Salvador: Universidade Federal da Bahia, 2010. p. 21. (Apostila). Disponível em: <http://www.dpi.inpe.br/geocxnets/wiki/lib/exe/fetch.php?media=wiki:introducao_as_redes_complexas.pdf>. Acesso em: 28 dez. 2015.
- BOCCALETTI, S. et al. Complex networks: Structure and dynamics. **Physics Reports**, v. 424, n. 4-5, p. 175–308, 2006.
- BOCCARA, Nino. **Modeling Complex Systems**. 2nd. ed. Chicago: Springer, 2010. 489 p.
- BONDY, John Adrian; MURTY, U. S. R.. **Graph Theory With Applications**. North-Holland: Elsevier Science Ltd, 1976. 264 p.
- BONIFAZI, P. et al. GABAergic Hub Neurons Orchestrate Synchrony in Developing Hippocampal Networks. **Science**, [s.l.], v. 326, n. 5958, p.1419-1424, dec. 2009. American Association for the Advancement of Science (AAAS). DOI: 10.1126/science.1175509.
- BULLMORE, Ed; SPORNS, Olaf. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. **Nature Reviews Neuroscience**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.186-198, feb. 2009. Nature Publishing Group. DOI: 10.1038/nrn2575.
- CANÁRIO, Pedro Teodoro Cardoso. **TVG e redes complexas: cerebral, evidências de assinatura entre, funcional no estudo com, indivíduos saudáveis e fibromialgia**. 2013. 65 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Física, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2013.
- CORREA, Sonia Maria Barros Barbosa. **Probabilidade e Estatística**. 2. ed. Belo Horizonte: Puc Minas Virtual, 2003.
- COSTA, L. da F. et al. Characterization of complex networks: A survey of

measurements. *Advances In Physics*, [s.l.], v. 56, n. 1, p.167-242, jan. 2007. Informa UK Limited. DOI: 10.1080/00018730601170527.

CUNHA, Marcelo do Vale. **Redes semânticas baseadas em títulos de artigos científicos**. 2013. 111 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Modelagem Computacional e Tecnologia Industrial, SENAI CIMATEC, Salvador, 2013.

DIESTEL, R. **Graph Theory (Graduate Texts in Mathematics)**. Heidelberg: Springer, 2006.

EGUÍLUZ, Victor M. et al. Scale-Free Brain Functional Networks. **Physical Review Letters**, [s.l.], v. 94, n. 1, p.1-4, Jan. 2005. American Physical Society (APS). DOI: 10.1103/physrevlett.94.018102. Disponível em: <<http://link.aps.org/article/10.1103/PhysRevLett.94.018102>>. Acesso em: 28 dez. 2015.

FIGUEIREDO, C. M. H. DE; SZWARCFITER, J. L. Emparelhamento em Grafos: Algoritmos e Complexidade. **Jornada de Atualização em Informática**, p. 1–35, 1999.

GIRVAN, M.; NEWMAN, M. E. J.. Community structure in social and biological networks. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 99, n. 12, p.7821-7826, 2002.

METZ, J. et al. **Redes Complexas: conceitos e aplicações**São Paulo, 2007.

MEUNIER, David; LAMBIOTTE, Renaud; BULLMORE, Edward T.. Modular and Hierarchically Modular Organization of Brain Networks. **Frontiers In Neuroscience**, [s.l.], v. 4, p.1-11, 2010.

NEWMAN, M. E. J. The structure and function of complex networks. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 45, p. 167–256, 2003a.

NEWMAN, M. E. J. Fast algorithm for detecting community structure in networks. n. 2, p. 5, 2003b.

NEWMAN, M. E. J. **Networks: An introduction**. Nova York: Oxford University Press Inc, 2010.

NEWMAN, M.; GIRVAN, M. Finding and evaluating community structure in networks. **Physical Review E**, v. 69, n. 2, p. 1–16, 2004.

NICOSIA, Vincenzo et al. Components in time-varying graphs. **Chaos**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.1-12, 2012.

NICOSIA, V. et al. Graph Metrics for Temporal Networks. In: **Temporal Networks**. [s.l.] Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 15–40.

OLBRICH, E.; ACHERMANN, P.; WENNEKERS, T.. The sleeping brain as a complex system. **Philosophical Transactions Of The Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, [s.l.], v. 369, n. 1952, p.3697-3707, 2011.

RIBEIRO, S. et al. Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. **PLoS Biology**, v. 2, n. 1, p. 126–137, 2004.

RIBEIRO, S. et al. Novel experience induces persistent sleep-dependent plasticity in the cortex but not in the hippocampus. **Frontiers in neuroscience**, v. 1, n. 1, p. 43–55, 2007.

RIBEIRO, Tiago Lins. **Avalanches neuronais durante o ciclo sono-vigília de ratos**. 2009. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Física, Universidade Federal de Pernambuco, Recife,

2009.

ROSÁRIO, R. S. et al. Motif-Synchronization : A new method for analysis of dynamic brain networks with EEG. **Elsevier**, 2015.

RUOHONEN, K. **Graph theory**. [s.l.] Tampere University of Technology 2008, 2013.

SILVA, Bruno Barbosa Marques da. **Formalismo de Redes Complexas na Análise de Sinais de Atividade Cerebral**. 2011. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Física, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2012.

STRAATEN, E. C. W. VAN; STAM, C. J. Structure out of chaos : Functional brain network analysis with EEG , MEG , and functional MRI. **European Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 7–18, 2013.

WEHMUTH, K.; ZIVIANI, A.. **Um novo modelo para grafos variantes no tempo**. Petrópolis: Laboratório Nacional de Computação Científica. (Apostila).

YU, S. et al. A Small World of Neuronal Synchrony. **Cerebral Cortex**, [s.l.], v. 18, n. 12, p.2891-2901, Feb. 2008.